

קורס חומצות גרעין, תשע"ד

דר' שירלי דאובה

מיפוי תכנים של הרצאה 8

המיפוי נשעה על ידי מירב דינור בהנחיית פרופ' רון בלונדר

תוכן	זמן
חשיבות הנושא- הכרת הגוף, הכרת הסכנות ומה ניתן לעשות	0:28-0:42
בשביל שתא יצא משליטה ויהפוך לסרטני, צריכות להצטבר יותר מ 3 4 מוטציות	1:54-2:14
מוטציות- שינויים בדנ"א	2:18-2:23
3,4 מוטציות זה כנראה מה שצריך כדי שתא יהפוך לסרטני. שינוי אחד לא יביא תא להיות סרטני, כיון שהתא יודע להתמודד עם בעיות כאלה. יש יותר ממסלול ביוכימי אחד בתא ש"יודע" לתקן נזקים.	2:26-3:03
גם נגד מספר מוטציות התא יודע להתמודד, ביותר מדרך אחת. ולכן חושבים שרק הצטברות של מוטציות בעיתית לתא. תלוי כמובן גם איפה המוטציה קרתה.	3:09-3:37
גם מוטציות במקומות רחוקים, בגנים שונים. אם המוטציות הן קרובות על אותו המסלול, יש לתא מסלולים חילופיים, אבל אם המוטציות הן במסלולים מקבילים זו בעיה. מחזור התא יוצא משליטה, ומתקבל גידול לא מבוקר.	4:05-4:55
המקור לנזק- חשיפה לכימיקלים, לקרינה, לאור שמש, וגם מעצם התהליכים הטבעיים כמו שיכפול דנ"א. כשיש הרבה תהליכים שקורים גם שגיאה בהסתברות נמוכה יכולה לקרות.	4:59-6:12
מה קורה כתגובה? מופעלים תהליכים בתא: 1. תהליך תיקון	6:12-6:23
2. אקטיבציה של כל מיני גנים, זה בא לידי ביטוי בהגברת השעתוק.	6:28-6:40
כאשר תא חש שיש נזק בדנ"א, התא מפעיל גנים שקודם היו מושקעים. לדוג'- יהיו פתאום בתא חלבונים שיוודעים לתקן נזקים. לפעמים אחרי שהתא מנסה לתקן את עצמו ומצטברים נזקים גם בחלבון, נעשית החלטה שהתא "מוקרב" אפופטוזיס	6:57-7:45
אפופטוזיס- תא עובר תהליך מבוקר שבו הוא מגיע למסקנה שהוא צריך להשמיד את עצמו כדי לא להגיע למצב סרטני. בד"כ זה מלווה בדגרדציה של הדנ"א והתא מת.	7:51-8:30
דגרדציה- חיתוך / הרס מבוקר של הדנ"א, בצורה כזאת שרק תא אחד נפגע ולא הופך את כל הרקמה לסרטנית	8:37-8:48
שאלה- האם תא סרטני מבטא בהגברה דברים שתא רגיל מבטא מעט? תשובה- כשכבר יש מצב סרטני רואים חלבונים מסויימים בעודף. צריך לבדוק האם ריבוי החלבונים זה הסיבה או המסובב.	9:16-10:14
מחקרים- חלבונים רצפטורים על התא- יש קורלציה בין תא סרטני לבין ההימצאות שלהם מעל סף מסוים. ועדיין תאים שונים יכולים להגיב בצורה שונה.	10:24-10:43
חלבון p53 – גילו שביותר מ 50% ממקרי הסרטן בבני אדם, מצאו מוטציה בגן הזה. המטרה היא למצוא משהו משותף. חשבו שאם ידעו כיצד לתקן את המוטציה הזאת אז יש תרופה	10:51-13:47

תוכן	זמן
לסרטן. החלבון נקרא "שומר הגנום". החלבון הזה נצרך כשיש נזקים בדנ"א. כאשר התא רגיל ללא מוטציות יש את החלבון הזה בריכוז נמוך. בגלל שהוא פקטור שיעתוק, הוא נקודת צומת. אם יש מוטציה ב p53 התא מחליט אם לתקן / להפסיק את חלוקת התא ולעבור השמדה עצמית. אבל אם לא ברור אם זו היתה הסיבה הראשונית שתקין שלה ירפא את הסרטן.	
כאשר יש הרבה מוטציות נעשית החלטה 1. אפשר לתקן בצורה מוגברת 2. אם יש יותר מדי נזקים אפשר לעצור את חלוקת התא (והבעיה לא תתפשט) אם זה לא עוזר התא יכול להשמיד את עצמו ע"י הריסת הדנ"א.	13:54-14:41
השמדה עצמית של תא- תהליך מבוקר, זו דרך להלחם בסרטן. אם נדע לעורר את המנגנון הזה, התא ישמיד את עצמו, זו המטרה.	14:41-15:17
בכל אחד מהשלבנים יש מחקר והתוצאות נראות בשטח. היום יש דרכים טובות יותר להתמודד עם הסרטן.	15:17-15:34
יש היום הרבה ידע איך התא עושה את זה, אבל לשלוט מבחוץ זה קשה. ובנוסף צריכים להיות מאוד ספציפיים, ממוקדים בגידול. אחד האתגרים זה למצוא דרך להיות ממוקדים. אם יש גידול ועל הממברנה יש רצפטורים, זו יכולה להיות דרך להבדיל ולזהות.	16:26-17:10
מוטציות שקורות בגלל תהליכים טבעיים ולא קשורים לחשיפה, תהליך של תרגום mRNA מה קורה אם נכנס בסיס A? זה יכול לקרות כאשר דנ"א פולימראז משכפל את הדנ"א.	19:15-20:13
הוא מסיט את כל מסגרת הקריאה, מתקבל רצף שונה לגמרי. למוטציות הלאו קוראים – insertion – מוטציות מאוד קשות כיון ששינוי מאוד קטן גורם לכל החלבון מאותה נקודה להשתנות.	20:15-20:42
Insertion- הוספה של בסיס אחד זה גם יכול להיות deletion – יציאה של בסיס אחד.	20:46-21:00
יש אינלימים שיודעים לזהות את הבעיה הזאת. בדנ"א זה יראה אחרת. יש עיוות בדנ"א וכשהשיכפול נגמר יש חלבונים שיודעים לזהות אותו.	21:18-21:52
ברמת הדנ"א שינוי של בסיס הוא לא נורא, אבל אם זה גן, השינוי הוא מאוד משמעותי.	22:22-22:35
שינוי בשיעתוק זה אל כ"כ נורא, כיון שמכל גן שעובר שיעתוק מתקבלים המון עותקים של רנ"א. ז"א יהיו קצת עותקים פגומים אבל יהיו גם הרבה תקינים. מקסימום נראה ירידה בפעילות. אם השינוי הוא בדנ"א ז"א שכל מולקולות הרנ"א יכילו את השגיאה וכל החלבונים יהיו עם השגיאה, ואולי בכלל לא יוצר חלבון.	23:50-24:05
דוגמאות שיודעים למצוא מוטציות למחלות- היום יודעים לעשות מיפוי על גנים "מיועדים" למוטציות. לדוג' CFIR גן שמקודד לחלבון שבו יש מוטציה ב CF מחלת הסיסטיק פיברוזיס אם יהיה מוטציה גם בגן שמועבר מהאב וגם בגן שמועבר מהאם יהיה חלבון פגום, משפיע על פעילות הריאות.	25:10-27:36

תוכן	זמן
אנחנו רוצים להיות מסוגלים לזהות את המוטציות בר בדנ"א דוג' למוטציה T אחד יוצא. הוספה או החסרה של בסיס גורם להסטה של כל תבנית התרגום, לפעמים יצא זוג בסיסים.	
דוגמאות נוספות- יש החסרות / הוספות שלא גורמות להסטה אבל הן הרסניות – מוטציות שכיחות, דוג'- x שביר איך יכול להיות שהחסרה והוספה הם ללא הסטה? אם נוספו / חסרים 3 בסיסים- חסרה חומצת אמינו. ברוב המקרים הבעיה היא הוספה של הרבה.	27:36-29:03
דנ"א פולימראז "רץ" על הדנ"א ומשכפל אותו.	29:18-29:27
בזמן השיכפול, יכול להיות מצב שהגדילים יפרדו, ויחזרו לא למקום המקורי אלא מלקום דומה. מקבלים יציבות בגלל קשרי המימן, אבל עם "לופ". הדנ"א פולימראז מחליק, מנסה להחזיר, אבל הוא לא מצליח להחזיר הכל. עדיין יש "לפו" והשאר עובד.	29:33-30:50
בשביל שמוטציה תהיה בכל הגוף המוטציה צריכה לקרות בשלב מאוד מוקדם של התפתחות העבר. גדיל אחד יש בו את המוטציה, בגדיל השני אין. בגדיל שיש את המוטציה זו הצורה שבה הוא ישכפל את עצמו. ככל שהתא עובר יותר שיכפולים יש יותר סיכוי שהדנ"א פולימראז יחליק ברצפים האלו. מתקבלות מספר חזרות שאי אפשר להתמודד איתן.	32:10 -31:15
זה רצף מועד לפורענות, מלכתחילה יש חזרות, ולכן לדנ"א פולימראז קל להחליק שם.	32:16-32:25
הרצף השתרש. במספר חזרות מוגבל, החלבון יוצא יחסית תקין, והתא יכול להתמודד. מעל מספר חזרות מקבלים חלבן פגום וכל הפעילות משתבשת.	32:31-32:58
אחרי שהיתה החלקה וחזרה, במקום שיש יותר C G זה יותר יציב, זה מצתליח להתגבר על על ההפסד האנרגטי שבמבנה	33:11-33:28
רצפים חוזרניים גורמים לכך שהדנ"א יכול למצוא רצף משלים למרות ה"לופ". C G מייצבים את A T	33:42-34:04
אנשים שיש להם מחלות עוזרים לאנושות להבנה התהליכים שמתרחשים. דוג'- מתוך המחלות ניתן למצוא מסלולים לתיקון הדנ"א.	34:48=34:16
יש בדנ"א רצפים חוזרים, ואז גם אם הדנ"א מחליק, הוא יכול לחזור כי יש לו מספיק התאמה. יש "לופ" בשיכפול, אבל שאר הכרומוזום משוכפל רגיל.	35:16-35:38
לכולם בגן מסוים יש חזרה בצף. כל עוד החזרות אל יתפשטו מדי, זה לא גורם למחלה. ברצף מועד לפורענות, אם הדנ"א פולימראז לא יוסיף שלשה, אז בכלל לא ייוצר חלבון, ועובר כזה לא יתפתח. הוספת שלשה תביא ליצירת משהו- זה לא יוצר הסטה, ולכן ייוצר חלבון.	35:59-36:46
אם זה לא מספר שהוא מכפלה של 3, אז זה מוציא מסדר החומצות האמיניות.	36:55-37:05
גם שלשה פוגמת, אבל נראה שזהו חלבון שידוע "לחיות" עם חומצות אמינו נוספות	37:16-37:26
מוטציות של החלפות	38:02-38:10

תוכן	זמן
בסיס אחד הוחלף בבסיס אחר. לפעמים השינויים לא משמעותיים, כי מבנה הדנ"א תקין. לפעמים גם בחלבון אין בעיה בגלל הניוון בקוד הגנטי, יכולים להיות שני קודים שונים שמקודדים לאותה חומצת אמינו, כך ששינוי מאחד לשני לא משנה. מוטציה שקטה- קיימת אך לא מפריעה.	39:55-40:46
איזה מנגנון תיקון יכול לעבוד? איך מוטציה כזאת מתרחשת?	40:51-40:59
זה יכול לקרות בזמן השיכפול, נכנס בסיס לא נכון, אבל זה לא הגיע לאתר ה"אקו", קצב ההארכה היה מהיר יותר מהתיקון. "התחמק" מתהליך התיקון.	41:08-41:38
שינוי שבו חומצת אמינו מתחלפת. לא תמיד זה הרסני. אם המוטציה היא במקום חשוב זה הרסני, כמו אתר פעיל.	42:12-43:19
Nonsense - "שטות", הקודון לא מקודד לכלום. נוצר stop. אם זה נוצר זה מאוד הרסני. מאותה נקודה החלבון לא ייוצר, הריבוזום יפול מה m רנ"א.	43:46-44:20
איך יכולים לקרות שינויים? דנ"א הוא חומר כימי והוא יכול להיות רגיש לרדיקלים של חימצון, שנוצרי בגלל נשימה ותהליכים מטבוליים. לדוג' - C הופך ל U שינוי כימי גרם לכך. מכיון ש U הוא לא בסיס טבעי בדנ"א, אם לא היה תיקון אז דנ"א פולימראז לא מזהה אותו וישים מולו בסיס אחר, וכך השתרשה מוטציה.	44:32-45:51
לפעמים קורים שינויים לאבני הבניין, לנוקליאוטידים. אבל אז בד"כ הם יעברו סינון ע"י דנ"א פולימראז. יש ציטוזין וגם בסיסים אחרים שעוברים מתילציה, והדנ"א משתמש בזה.	46:28-46:56
מה קורה ל 5 מתיל ציטוזין כשהוא עובר דה אמיניזציה? הוא הופך לתימין! התאוריה היא שכל העולם התחיל מרנ"א, ואז התפתח דנ"א. הוכחה לכך היא אם היה U בדנ"א, אז לא היה ניתן להבחין איזה U הוא המקורי ואיזה U הוא כתוצאה של דה אמיניזציה של C. בגלל שיש T יש דרך למנוע את הבילבול הזה. זו בעיה שכנראה מתרחשת בשכיחות גבוהה.	46:56-48:11
אפקט נוסף- חום. חום יכול לגרום לבסיסים להתנתק למרות היציבות של המולקולה. כשחושפים דנ"א לחום הקשר הגליקוזידי הוא הכי רגיש בין הסוכר לבסיס.. ואז מתקבל מצב של בסיס חסר. זהו מצב שדורש תיקון. אם נזק כזה לא מתוקן זה מביא לידי חוסר של מידע גנטי.	48:50-49:50
מצבים שבהם הגוף נחשף לזה: לדוג' שמש.	49:53-50:22
דוגמא לחומר כימי- 5 ברומו יורצי החומר יכול להווצר בתהליכים שיוצרים את הבסיסים, נראה שזה עדין בסיס, והא אפילו מזווג עם A רק שנוסף אליו ברומ. אם הוא נכנס למקומו הטבעי אז אין בעיה כי כשהוא ישתכפל יוכנס מולו A.	50:38-51:43
הבסיסים יכולים להיות בין 2 מצבים: קטו ואנול. 5 ברומו יורציל אנול הוא יותר יציב ואז נהיה שינוי כי פתאום הוא יכול להיות מזווג עם G. קטו ואנול- 2 טאוטומרים	51:50-52:30
אם 5 ברומו יורציל נכנס מול A לא משתרשת מוטציה. אם הוא בצורת האנול ומקודד ל G, נהיה שינוי מ A T ל C G חומר כימי שגורם לשינוי.	53:55-54:24

תוכן	זמן
יש התאמה בקשרי המימן ל G וגם ל A ואז יכנו להשתנות הרצף.	54:30-54:48
נזקים שקורים לבסיסים שכיחים. נוסף הידרוכסיל- 8 הידרוכסיל גואנין- שכיח (דוג' נוספות לשינויים שכיחים)	54:54-55:29
קירנת UV עושה צימודים, יוצרת קשרים קוולנטים בין בסיסים פירימידינים.	55:30-55:56
נוצר קשר קוולנטי בין 2 הפירימידינים על אותה השרשרת, אחד מעל השני. בין C 2 או T 2	55:59-56:36
זה יגרום לתקיעה של מזלג ההכפלה, והדנ"א פולימראז לא יודע מה לשים ממול. את כל הנזקים התא חייב להוציא מהדנ"א.	56:48-57:11
אם דבר כזה לא מתקן זה תוקע את השיכפול א שהפולימר אז ישים שם משהו שהוא לא לפי הרצף.	57:33-57:42
נזק יחידי בעל תהליך הפיך- דרך לתקון נזקים. בחיידקים יש מנגנון שהולכים אחורה. יש אינזים שיודע למצוא פירימידינים מחוברים. בעזרת אורך גל ארוך מה UV האינזים מסוגל לפתוח את הקשרים. השאיפה היא לתקן בדרך הזאת את כל הנזקים ולהפוך את הריאקציה לכיוון ההפוך.	57:46-58:44
אין את זה בבני אדם, זה מנגנון שיש לשמרים ולחיידקים. מדוע המנגנון הזה לא שרד באבולוציה?	58:55-59:15
לכאורה לכל נזק אמור להתפתח אינזים שמתקן, אבל זה מאוד בזבזני לתא. לכן הוא פיתח מנגנונים כוללניים שמטפלים בקבוצת נזקים באותה הצורה.	59:23-59:46
תהליך ביניים, יש לו איזושהיא ספציפיות לכל סוג נזק. יש אינזים שיודע לזהות ולהוציא מהדנ"א את הבסיס הפגום, אבל מנקודה זו כל התהליך זהה לגבי כל הבסיסים.	1:00:04-1:00:36
תהליך שמזהה סוג מסוים של נזקים. נזקים שמבחינה כימית הם קטנים יחסית.	1:00:49-1:00:56
דוג' לשינוי כימי קטן	1:01:06-1:01:09
משנה מה סוג הנזק. התפתחו ספציפית אינזימים שמזהים נזקים מסויימים. האנזימים מוציאים את הבסיס ע"י שבירת הקשר הגליקוזידי.	1:01:13-1:01:47
דוג'- 8 אקסו-g- נזק שמתקנים נזק מאוד מותגני- הקיום שלו בדנ"א יכול להיות הרסני, הוא מקודד ל A ואז נכנסת מוטציה.	1:01:50-1:02:24
לאנזימים האלו קוראין גליקוזילזות	1:02:30-1:02:45
האינזים יודע לחתוך במקום שבו חסר הבסיס, ולהוריד כמה בסיסים, נוצר "גאפ". זה נראה כמו פריימר טמפלט, דנ"א פולימראז משלים את החור שנוצר, והליגאז מחבר.	1:03:27-1:04:08
האיזור עם החוסר הוא רגיש. אבל מכיון שמשלימים רק "גאפ" קצר, זה יותר מתקן מאשר משרה מוטציות.	1:04:25-1:05:00
צריכים דנ"א פולימראז כדי שהבסיסים יתחברו.	1:05:25-1:05:38
גליקוזילאז מזהה כשיש נזק ומוציא את הבסיס. ואז מגיע אינזים נוסף. אינזימים בד"כ עובדים כמו צברים, כמו מכונות.	1:05:56-1:06:22
הגליקוזילאז סורק את הדנ"א, מוצא נזק, האינזים הנוסף בא איתו ומתקן באותו המקום. היום חושבים עלה חבורה של האינזימים שנובעת מאפיניות ואינטראקציות. אם יש התאמה בין האינזימים, הם יהיו מחוברים	1:06:36-1:08:01

תוכן	זמן
ביחד, אם יש הרבה נזקים אז ריכוז החלבונים המתקנים יעלה.	
דוג' מנגנון תיקון יחידי, לכל אינזים יש את הגליקוזילאז שלו בנזקים קטנים. תהליך תיקון נוסף-NER – לא מוצא רק את הבסיס, אלא חתיכה שלמה של הדנ"א. התהליך התפתח עבור נזקים גדולים. אין אינזים מסוים שמזהה את הנזק. מנגנון כללי. אינזימים שמזהים בעיה בדנ"א, הם חותכים משני הצדדים של הנזק, מוציאים את החתיכה ומסנתזים מחדש. (המחשה על הלוח)	1:08:05-1:09:57
למה התפתחו 2 מנגנונים? 1. אם יש מוטציה במסלול תיקון אחד אז יש מסלול חילופי והוא עדיין יכול לשרוד.	1:10:00-1:10:18
דוג' נזק מ UV- גליקוזילאז לא מזהה, חבורה של אינזימים חותכים חתיכת דנ"א. דנ"א פולימראז וליגאז משלימים את ה "גאפ".	1:11:16-1:11:36
אם משהוא מוצא בצורה מדויקת צריך התאמה. כאו זה משהו יותר כללי.	1:11:48-1:12:05
מנגנון 3 mismatchrepair- סוג של מוטציה, כשנכנס בסיס אחד בזמן השיכפול ולא עבר אקסונוקלאז.	1:12:10-1:12:37
נכנס בסיס שגוי, האקסו לא עבד ולא חתך. השרשרת נמשכת ויש אי התאמה בין הבסיסים. יכול להיות שזה ישאר בזמן השיכפול, כשהתא יצא מהשיכפול לביטוי. בשלב השיכפול הבא, לגדיל אחד יהיה A ולגדיל אחד G לכן יש אינזימים שכל הזמן סורקים את הדנ"א ויודעים למצוא טעויות.	1:12:41-1:13:54
קבוצה של אינזימים מזהים את הנזק. ידועים 4 אינזימים שעובדים ביחד בתא.	1:13:59-1:14:20
הם עושים חיתוך בין 2 הצדדים של הטעות ומשלימים. במה זה שונה מהמנגנון הקודם?	1:14:28-1:14:47
במנגנון הקודם- נזק, חיתוך משני הצדדים ותיקון.	1:14:54-1:15:04
כאן עקרונית אם מסתכלים על גדיל אחד לא נראה נזק. לא יודעים מההנזק באיזה גדיל.	1:15:21-1:15:49
יודעים איך זה עובד בחיידקים, לא ביונקים.	1:15:52-1:16:01
בחיידקים יש מתילים.	:13-1:16:191:16
חלק מהבסיסים בדנ"א עוברים מתילציה לצורך הגנה. אין לגמרי התאמה בין זמן השיכפול לזמן המתילציה. בחלון הזה הגדיל שהיה תבנית השיכפול יש עליו מתילים ממקודם, לגדיל החדש אין מתילים עדיין, וזה הזמן להבחין איזה בסיס הוא הנכון.	1:16:26-1:17:29
האנזימים יודעים על איזה גדיל לעבור. למנגנון הזה יש זמן פעולה מאוד מסוים.	1:17:33-1:17:56
בכל שלב צריך דנ"א פולימראז. יש דנ"א פולימראזות שייחודיות לתיקון.	1:19:07-1:19:23
יש דנ"א מיוחד שהוא גם לתיקון וגם בעצמו מתקן. דנ"א פולימראזות מסנתזות רקק חלקים קטנים לכן אין בעיה עם מוטציות.	1:19:25-1:19:57
נזק כביכול תמים, שבר בדנ"א. אם השבר הוא דו גדילי, אז אינפורמציה יכולה ללכת לאיבוד. בכל מנגנוני התיקון תמיד גדיל אחד משמש כתבנית. שבר דו גדילי הוא בעייתי. הדרך לתיקון היא איחוי הקצוות, אבל אם יש יותר משבר אחד איך התא ידע לחבר את	1:20:29-1:21:23

תוכן	זמן
השניים הנכונים? בנוסף אקסונוקלאזות יכולות ל"אכול" את הקצה עוד לפני החיבור.	
יש שני מנגנונים לתקן את הנזק: כשיש שבר יש חלבון שמגיע	1:21:39-1:21:48
זה משהו שקרה כתוצאה מהנזק.	1:21:55-1:22:01
יש חלבון שנקשר ל-2 הקצוות וליגאז מחבר. או בתהליך של רקומבינציה-2 מולקולות דו גדיליות זהות. כרומוזום אחד משמש כתבנית לכרומוזום השני. כשיש שבר קצה של כרומוזום אחד חודר בין 2 הגדילים של הכרומוזום השני.	1:22:10-1:23:06
רקומבינציה- תהליך חשוב שמאפשר שונות בין אנשים.	1:23:15-1:23:26
שחלוף בין כרומוזומי האב והאם. הכרומוזומים לא זהים להורים, הם עברו שיחלופים. נוצרים כרומוזומים חדשים. זו הסיבה לשונות גנטית.	1:23:40-1:24:12
משפחה חדשה של דנ"א פולימראזות שהתגלתה ההבנה- לפעמים יכול להיות שיש נזק שעוד לא תוקן בדיוק בזמן שהדנ"א עובר שיכפול. אם הנזק גדול יחסית, דנ"א פולימראז כשהוא נתקל בנזק הוא נופל וממשיך אח"כ ונוצר "גאפ". (זה קורה לדוג' בבנזופיראן, נזק מעישון)	1:24:19-1:26:28
גילו שיש משפחה של דנ"א פולימראזות, הן פחות מדויקות, הן לא מזהות טוב כ"כ את הבסיסים. התא מעדיף שלא יוצר "גאפ" כדי שהכרומוזום לא יתפרק.	1:26:38-1:27:10
הנזק יעבור תיקון עם NER אבל בשביל שהפולימראזות יוכלו לסנתז מול הנזק. סינתזת דנ"א מעבר לנזק, תהליך שמיועד למוטציות. במנגנון הזה התא אומר עדיף מוטציה מאשר פירוק כרומוזום.	1:27:18-1:28:39
אין בסיס מתאים ל'G עם המוטציה הזאת, ולכן שמים מולו A בד"כ. בבסיסים אחרים הם מספיק מדויקים.	1:28:49-1:29:04
בנזופיראן מתמיר רק את G	1:29:11-1:29:16
מחלה של אנשים בעלי רגישות גבוהה לקרינת השמש. מסתבר שיש להם בעיה בתיקון נזקים.	1:29:23-1:29:54
למופע מסוים של מחלה, יש כל מיני מוטציות. יש אנשים שלא מצאו אצלם את המוטציות השכיחות, אבל עדיין היתה להם את הבעיה הזאת. גילו בגנום שהבעיה היא בגנים שמקודדים לפולימר אז. והפולימר אז יודע לשים בסיס מול הנזק.	1:30:02-1:30:54
הפולימראז פגום ולכן מצטברים אצלם נזקים.	1:30:57-1:31:04
אנשים עם רגישות לקרינה מצטברות אצלם מוטציות ויש שכיחות גבוהה לסרטן העור.	1:31:16-1:31:20
האתר הפעיל של הפולימראז יותר רחב, פחות ספציפי לבסיס מסויים.	1:31:27-1:31:47
ידועות היום מוטציות בכל אחד ממנגוני repair שהם קשורים לסרטן. בזכות המחלות מבינים יותר את מנגוני repair ואת חשיבותם. מעצם החיים מתרחשות המון מוטציות.	1:31:47-1:33:01