

Kapitel 17

Anomale oder fehlende Proteine: Der mutierte Phänotyp

- Bei manchen genetisch bedingten Krankheiten des Menschen fehlt ein einzelnes Protein oder ist funktionslos.
[Siehe Abbildung 17.1](#)
- Eine Mutation in einem einzelnen Gen kann eine Veränderung des Proteinprodukts verursachen, die zu klinischen Anomalien führt oder keine Auswirkungen hat.
[Siehe Abbildung 17.2](#)
- Die Gene, die Enzyme, Membranrezeptoren und Membrantransportproteine codieren, können mutieren und verursachen dann Krankheiten wie Phenylketonurie, familiäre Hypercholesterinämie oder Cystische Fibrose.
[Siehe Abbildung 17.3](#)
- Einige Krankheiten werden durch Mutationen verursacht, die Strukturproteine betreffen; ein Beispiel ist die Duchenne-Muskeldystrophie. Bei anderen wie der Bluterkrankheit fehlt ein Protein in einer Reaktionskaskade.
- Prionen sind infektiöse Proteine mit einer veränderten Konformation, die von einem Lebewesen auf ein anderes übertragen werden können und dort das gleiche Protein ebenfalls verändern.
[Siehe Abbildung 17.4](#)
- Durch die Mutation eines einzigen Gens werden nur relativ wenige verbreitete Krankheiten des Menschen ausgelöst. Die meisten entstehen durch die Wechselwirkung von vielen Genen und Proteinen mit Umweltfaktoren.
- Die genetisch bedingten Krankheiten des Menschen zeigen verschiedene Vererbungsmuster. Mutierte Allele können autosomal-rezessiv, autosomal-dominant, X-gekoppelt oder mitochondrial vererbt werden.
- Einige menschliche Krankheiten werden durch chromosomale Anomalien verursacht.

Mutationen und menschliche Krankheiten

- Mithilfe von molekularbiologischen Verfahren ist es gelungen, viele Gene zu isolieren, die menschliche Krankheiten verursachen können.
- Eine Methode, ein Gen zu isolieren, das für eine Krankheit verantwortlich ist, besteht darin, die mRNA für das zugehörige anomale Protein zu isolieren und dann mit ihrer Hilfe das Gen in einer Genbibliothek zu suchen. DNA von einem Patienten mit einer chromosomalen Deletion kann mit der DNA eines Menschen verglichen werden, der diese Deletion nicht aufweist, um das fehlende Gen zu finden.
[Siehe Abbildung 17.6](#)
- Bei der Positionsklonierung dienen genetische Marker als „Landmarken“, um den Weg zu dem gesuchten Gen zu finden. Diese Marker können Restriktionsfragment-Längenpolymorphismen (RFLPs) oder Restriktionsstellen-Polymorphismen (RSPs) sein, die mit einem mutierten Gen gekoppelt sind.
[Siehe Abbildung 17.7](#) und [Aktivität 17.1](#)

- Menschliche Mutationen reichen von Punktmutationen bis hin zu umfangreichen Deletionen. Einige der häufigsten Mutationen treten dann auf, wenn die modifizierte Base 5-Methylcytosin zu Thymin umgewandelt wird.
[Siehe Abbildung 17.8](#)
- Die Auswirkungen des fra(X)-Syndroms verschlimmern sich mit jeder Generation. Dieses Muster wird durch eine Triplettwiederholung ausgelöst, die dazu neigt, sich in jeder Generation zu verlängern.
[Siehe Abbildung 17.9](#)
- Die genomische Prägung (Imprinting) führt dazu, dass ein Gen in Abhängigkeit vom Geschlecht des Elternteils, von dem es stammt, exprimiert wird.

Reihentests auf genetisch bedingte menschliche Krankheiten

- Über genetische Reihentests lassen sich beim Menschen Mutationen der DNA nachweisen. Für einige Proteinanomalien genügen einfache Tests, etwa beim übermäßigen Vorhandensein eines Substrats oder beim Fehlen des Produkts.
[Siehe Abbildung 17.10](#)
- Der Vorteil von direkten Tests auf DNA-Mutationen besteht darin, dass jede Zelle zu jedem Zeitpunkt im Zellzyklus getestet werden kann.
- Es gibt für DNA-Tests zwei vorherrschende Methoden: Allelspezifische Spaltung mit einem Restriktionsenzym und allelspezifische Oligonucleotid-Hybridisierung.
[Siehe Abbildung 17.11](#), [Abbildung 17.12](#) und [Tutorium 17.1](#)

Krebs: Krankheit durch genetische Veränderungen

- Tumoren können gutartig sein, nur bis zu einem bestimmten Maß wachsen und dann das Wachstum einstellen, oder sie sind bösartig und breiten sich in Organen und auf andere Körperbereiche aus.
- Mindestens fünf Krebstypen beim Menschen werden durch Viren verursacht; diese sind für 15 Prozent aller Krebserkrankungen verantwortlich.
Siehe Tabelle 17.1
- 85 Prozent aller Krebstypen beim Menschen werden durch Mutationen der DNA in somatischen Zellen verursacht. Diese Mutationen treten am häufigsten in Zellen auf, die sich oft teilen.
[Siehe Abbildung 17.14](#)
- Normale Zellen enthalten Onkogene, die durch eine Mutation aktiviert werden können und Krebs hervorrufen, indem sie die Zellteilung stimulieren oder die Apoptose verhindern.
[Siehe Abbildung 17.15](#)
- Etwa zehn Prozent aller Krebserkrankungen werden in Form einer Mutation in einem Tumorsuppressorgen vererbt, das normalerweise die Verlangsamung des Zellzyklus bewirkt. Damit sich Krebs entwickeln kann, müssen beide Allele des Tumorsuppressorgens mutiert sein.
- Bei erblichen (hereditären) Krebsformen erbt ein Individuum ein mutiertes Allel eines Tumorsuppressorgens, und in dem zweiten Allel kommt es zu einer somatischen Mutation. Bei nichterblichen (sporadischen) Krebsformen werden zwei normale Allele vererbt, sodass zwei Mutationsereignisse in derselben somatischen Zelle stattfinden müssen, damit Krebs entstehen kann.
[Siehe Abbildung 17.16](#) und [Abbildung 17.17](#)

- Mutationen müssen in einer Zelle mehrere Onkogene aktivieren und mehrere Tumorsuppressorgene inaktivieren, damit ein maligner Tumor entsteht.

[Siehe Abbildung 17.18](#)

Behandlung genetisch bedingter Krankheiten

- Die meisten genetisch bedingten Krankheiten werden symptomatisch behandelt. Je mehr Erkenntnisse jedoch gesammelt werden, desto besser lassen sich spezifische Behandlungen entwickeln.
- Eine Methode zur Behandlung einer genetisch bedingten Krankheit besteht darin, den Phänotyp zu beeinflussen – beispielsweise indem man die Ernährung verändert, um das Substrat eines fehlenden Enzyms zu reduzieren, indem man spezifische Stoffwechsellinhibitoren verabreicht, die eine schädliche Reaktion blockieren, oder indem man ein fehlendes Stoffwechselprodukt oder Protein verabreicht.

[Siehe Abbildung 17.19](#)

- Bei einer Gentherapie wird ein mutiertes Gen durch ein normales ersetzt. Dabei können die betroffenen Zellen entfernt werden und das neue Gen wird in die Zellen eingeführt, die dann wieder in den Körper transferiert werden, oder man schleust das Gen über einen Vektor direkt in den Patienten ein.

[Siehe Abbildung 17.20](#)

Sequenzierung des menschlichen Genoms

- Die Sequenzierung des gesamten menschlichen Genoms erforderte die Sequenzierung von vielen 500-bp-Fragmenten, die dann mit ihren Sequenzen einander zugeordnet werden mussten.
- Bei der hierarchischen Sequenzierung werden Markersequenzen identifiziert und auf dem Chromosom kartiert, bevor man die DNA fragmentiert. Diese Marker werden dann in den sequenzierten Fragmenten gesucht und dafür verwendet, die Fragmente aneinander auszurichten. Bei der Schrotschuss-Methode wird die DNA fragmentiert und sequenziert und gemeinsame Marker werden anschließend im Computer identifiziert.

[Siehe Abbildung 17.21](#) und [Tutorium 17.2](#)

- Das menschliche Genom enthält etwa 21000 Gene.
- Die Identifizierung von menschlichen Genen kann zu einer neuen molekularen Medizin führen.
- Je mehr Gene identifiziert werden, die für die menschliche Gesundheit relevant sind, desto stärker nehmen die Bedenken zu, wie diese Informationen genutzt werden.
- Der Mensch erzeugt viel mehr Proteine als aufgrund der Anzahl an Genen zu erwarten ist, da jedes Gen mehrere unterschiedliche Proteine codieren kann. Das liegt an alternativen Spleißvarianten und Varianten der posttranskriptionalen und posttranslationalen Regulierung. Das Proteom ist also komplexer als das Genom.

[Siehe Abbildung 17.24](#)

- **Zur Wiederholung der Konzepte dieses Kapitels siehe [Aktivität 17.2](#)**