

■ Wie entsteht die Glasknochenkrankheit?

Die Glasknochenkrankheit (Osteogenesis imperfecta, OI) ist eine erbliche Entwicklungsstörung des Bindegewebes und des Skeletts. Die Knochen der betroffenen Personen reifen vor allem bei Kindern und Jugendlichen nicht vollständig aus. Sie weisen im Röntgenbild eine glasige Struktur (Name) auf und brechen leicht. Das Krankheitsbild kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein. In Deutschland leiden etwa 6.000 Personen an der Krankheit. Dies bedeutet, auf 100.000 Geburten kommen vier bis sieben betroffene Neugeborene. Die Ursache der Glasknochenkrankheit sind verschiedene Mutationen. Sie führen unabhängig voneinander dazu, dass der Organismus Kollagen nicht in ausreichender Menge und Qualität herstellt. Kollagen ist ein faserbildendes Protein, das die Elastizität und Stabilität verschiedener Körpergewebe sicherstellt und ein wichtiger Bestandteil der Knochenmasse ist. Das Kollagen codierende Gen trägt die Bezeichnung COL1A1. Es besteht aus mehreren Introns und Exons.

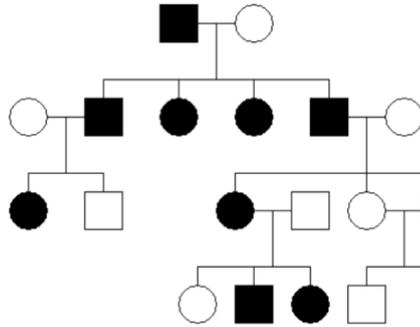


Abb. 1: Stammbaum einer Familie mit OI

Tab. 1: Mutationen im Gen COL1A1 (Auswahl)

| Exon 22        |   |
|----------------|---|
| gesunde Person | 3' ... AGC CGU GGU UUC CCU GGC GCA GAA GGU GUU GCU GGU CCU AAG ... 5' |
| Patient Y      | 3' ... AGC CGU GGU UUC UGG CGC AGA GGG U ... GGC UGG UCC UAA G ... 5' |
| Exon 47        |   |
| gesunde Person | 3' ... GGU CCC UCU GGA GCC UCU GGU CCU GCU GGU CCC CGA ... 5'         |
| Patientin X    | 3' ... GGU CCC UCU GGA GCC UCU GGU CCU GCU GGU CCC UGA ... 5'         |

**Aufgaben**

1. Analysieren Sie den Stammbaum und entwickeln Sie eine Hypothese über den Vererbungsmodus der Krankheit!
2. Überprüfen Sie Ihre Hypothese mit begründeter Angabe der Genotypen an Ihnen besonders geeignet erscheinenden Stellen des Familienstammbaumes! Schließen Sie alternative Erbgänge aus!
3. Analysieren Sie die Basensequenzen in Tabelle 1! Charakterisieren Sie die Mutationen! Leiten Sie die Folgen der Mutationen für das Genprodukt Kollagen ab! Entwickeln Sie eine Hypothese, warum das Krankheitsbild unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann!
4. Entwickeln Sie auf der Grundlage Ihrer gentechnischen Kenntnisse ein Experiment, mit dessen Hilfe die Mutationen in Exon 22 bzw. 47 nachgewiesen werden können! Skizzieren Sie die zu erwartenden Ergebnisse! Erläutern Sie die Bedeutung des Ergebnisses für das Problem des Vererbungsmodus!

| erste Base | zweite Base |     |         |         | dritte Base |
|------------|-------------|-----|---------|---------|-------------|
| 5'-Ende    | U           | C   | A       | G       | 3'-Ende     |
| U          | Phe         | Ser | Tyr     | Cys     | U           |
|            | Phe         | Ser | Tyr     | Cys     | C           |
|            | Leu         | Ser | (Stopp) | (Stopp) | A           |
|            | Leu         | Ser | (Stopp) | Trp     | G           |
| C          | Leu         | Pro | His     | Arg     | U           |
|            | Leu         | Pro | His     | Arg     | C           |
|            | Leu         | Pro | Gln     | Arg     | A           |
|            | Leu         | Pro | Gln     | Arg     | G           |
| A          | Ile         | Thr | Asn     | Ser     | U           |
|            | Ile         | Thr | Asn     | Ser     | C           |
|            | Ile         | Thr | Lys     | Arg     | A           |
|            | Met (Start) | Thr | Lys     | Arg     | G           |
| G          | Val         | Ala | Asp     | Gly     | U           |
|            | Val         | Ala | Asp     | Gly     | C           |
|            | Val         | Ala | Glu     | Gly     | A           |
|            | Val         | Ala | Glu     | Gly     | G           |