

■ Welche genetische Ursache hat die Kinderdemenz? – LK-Klausur

Kinderdemenz¹ ist eine sich langsam entwickelnde, die Sinnes- und Nervenzellen zerstörende Krankheit. Die ersten Symptome, Probleme mit den Augen und mit dem Sprechen, treten im Alter zwischen zwei und acht Jahren auf. Im weiteren Verlauf verlieren die Kinder zunehmend bereits erworbene motorische und intellektuelle Fähigkeiten und erlernen kaum oder keine neuen. Sie sterben früh, meist vor dem 20. Lebensjahr.

Bekannt ist, dass die Krankheit durch verschiedene Faktoren verursacht werden kann. Eine dieser Ursachen ist eine Mutation im Gen CNL3 auf Chromosom 16. Das Gen CNL3² codiert für das Genprodukt Battenin, einem Transmembranprotein aus 438 Aminosäuren. Battenin kommt in der Membran von Lysosomen und weiterer Zellorganellen vor.

Lysosomen sind mit Verdauungsenzymen gefüllte Vesikel im Cytosol einer Zelle. Ihr Bildungsort ist der Golgi-Apparat. Treffen Lysosomen auf Endo- oder Phagosomen, verschmelzen sie miteinander. In diesen sogenannten sekundären Lysosomen findet die intrazelluläre Verdauung des zellfremden Materials statt. Nach der Verdauung werden sekundäre Lysosomen mit unverdaulichem Inhalt entweder gespeichert oder die Reste werden durch Exocytose entsorgt. Vor allem die sehr langlebigen Nerven- und Sinneszellen benötigen eine große Anzahl an funktionsfähigen Lysosomen. Diese Funktionsfähigkeit scheint durch die Mutation nicht mehr gegeben zu sein.

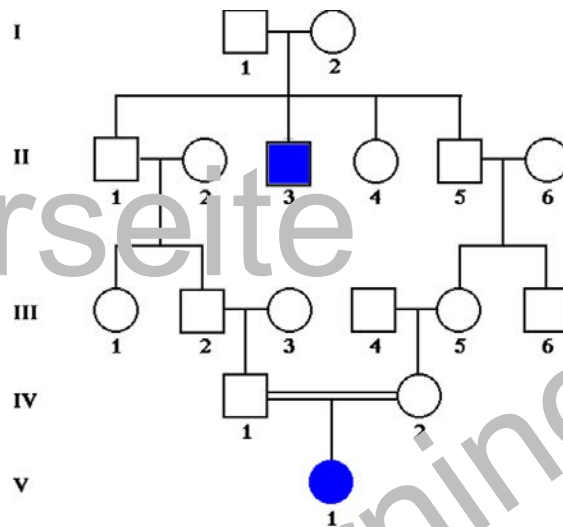


Abb. 1: Stammbaum einer Familie mit Kinderdemenz

148	GTG	GGG	ACC	AGC	CTG	TGT	GGT	GTG	GTC	TTC	GCT	AGC	TTC	TCA	TCA	GGC	CTT	GGG	GAG	GTC	167
	GTG	GGG	ACC	AGC	CTG	TGT	G**	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
168	ACC	TTC	CTC	TCC	CTC	ACT	GCC	TTC	TAC	CCC	ACC	TCC	GTG	ATC	TCC	TGG	TGG	TCC	TCA	GGG	187
	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
188	TCC	CCT	CAG	CAG	ACC	CTG	CTG	TCC	ATC	CTG	GGT	TTC	CCT	GCC	GCC	CTG	CTG	GCC	AGC	TAT	207
	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
208	TCC	CCT	CAG	CAG	ACC	CTG	CTG	TCC	ATG	CTG	GGT	ATC	CCT	GCC	CTG	CTG	CTG	GCC	AGC	TAT	226
	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	**C	TAT
228	GCA	GCC	CGG	CAG	CCC	CTC	ATA	AGA	CCC	...	236										
	GCA	GCC	CGG	CAG	CCC	CTC	ATA	AGA	CCC	...											

Abb. 2: DNA-Basensequenzen einer gesunden und einer an Kinderdemenz leidenden Person

*Triplets bzw. Basenpaare fehlen

fett gedruckt (jeweils obere Reihe, Ausschnitt aus der Basensequenz des Gens CNL3 (Triplett 148 bis 236) bei einer gesunden Person nicht fettgedruckt (jeweils untere Reihe) an vergleichbarer Stelle liegende DNA-Sequenz einer an Kinderdemenz leidenden Person Die Basensequenzen sind in 5'-3' Richtung angegeben.

Aufgaben

1. Analysieren Sie den Stammbaum und entwickeln Sie eine Hypothese über den Vererbungsmodus des Merkmalis! Überprüfen Sie Ihre Hypothese mit begründeter Angabe der Genotypen an Ihnen besonders geeignet erscheinenden Stellen des Stammbaumes! Schließen Sie alternative Vererbungsmodi aus!
2. Vergleichen Sie die Basensequenzen der beiden Personen!
3. Überprüfen Sie mithilfe der Codesonne, ob bzw. welche Auswirkungen die Veränderung der Basensequenz auf das Genprodukt hat! Charakterisieren Sie die vorliegenden Mutationen (2)!
4. Entwickeln Sie auf der Grundlage Ihrer gentechnischen Kenntnisse eine Hypothese, wie bei einer Person überprüft werden kann, ob sie Trägerin des Allels für Kinderdemenz ist! Skizzieren Sie das zu erwartende Ergebnis!

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

¹ synonyme Bezeichnungen für Kinderdemenz: Batten disease, CNL = neuronale Ceroid-Lipofuszinose (englischer Sprachraum), NCL (deutscher Sprachraum)

² Neuronale Ceroid-Lipofuszinose