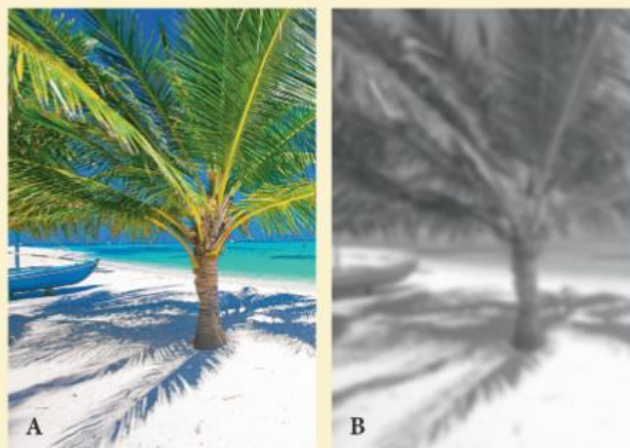
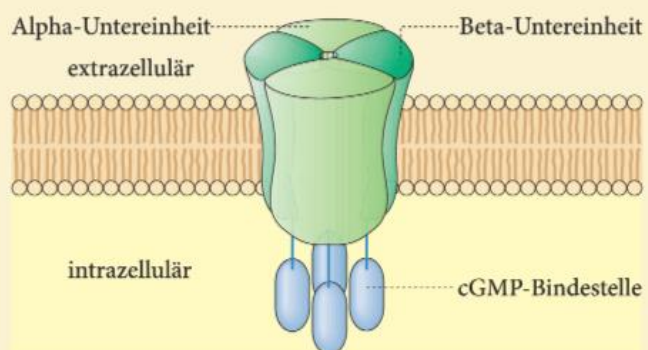


## Achromatopsie



83.1 Palme. A Normalsichtige; B Achromatopsie



83.2 Natriumionen-Kanal in der Zapfenmembran


Pingelap ist ein kleines Atoll im Westpazifik mit einer Landfläche von 1,75 km<sup>2</sup>. Es gehört zu Mikronesien. 1775 verwüstete ein Taifun die Insel und zerstörte die gesamte Vegetation. Von den eintausend Einwohnern überlebten nur etwa zwanzig die Katastrophe und die folgenden Hungersnöte. Im Laufe der Jahrzehnte stieg die Zahl der Bevölkerung wieder an, jedoch trat in der vierten Generation nach der Katastrophe zum ersten Mal eine Krankheit auf. Betroffen waren 2,7 Prozent der Pingelapesen. Sie litten an völliger Farbenblindheit, extremer Lichtempfindlichkeit und stark verminderter Sehschärfe (Abb. 83.1). In der sechsten Generation waren bereits 5 Prozent betroffen, heute sind es 10 Prozent. Die rezessiv vererbte Krankheit wird Achromatopsie (gr. *achromos*, farblos; *opsis*, Sehen) genannt. Von ihr sind weltweit nur 0,0033 Prozent der Menschen betroffen.

Infolge einer Mutation sind in der Zapfenmembran die cGMP-abhängigen Natriumionen-Kanäle (→ S. 73) defekt. Die Kanäle bestehen aus 4 Untereinheiten, die sich zu einer zentralen Pore zusammenlagern (Abb. 83.2). Jede Untereinheit besitzt eine cGMP-Bindestelle. Sind mindestens drei der vier Bindestellen von cGMP-Molekülen besetzt, so ist der Kanal geöffnet. Da ein Kanal aus zwei alpha- und zwei beta-Untereinheiten aufgebaut ist, codieren entsprechend auch zwei Gene für das Kanalprotein. Mithilfe molekular-genetischer Untersuchungen konnte die genaue Ursache für

die Achromatopsie auf Pingelap gefunden werden:

## Aufgabenstellung:

### Thema: Achromatopsie – Verlust der Zapfenfunktion

1. Erläutern Sie auf der Grundlage der Abbildungen 1 und 2 die Reaktionskaskade der Fototransduktion in einem Zapfen von der Lichtrezeption bis zur Depolarisation der nachgeschalteten Bipolarzelle und erklären Sie in diesem Zusammenhang die Bedeutung des CNG-Kanals für den Sehvorgang (Material A). *(16 Punkte)*
2. Ermitteln Sie die Art der Mutationen sowie deren Auswirkungen auf die Aminosäuresequenz bei den drei an Kompletter Achromatopsie erkrankten Personen (Materialien B und E). Entwickeln Sie für jedes der drei Fallbeispiele eine Hypothese bezüglich der Auswirkungen der Mutation auf Struktur und Funktion des CNG-Kanals (Material B). *(18 Punkte)*
3. 
4. Werten Sie die in Abbildung 5 dargestellten Ergebnisse der Spannungsmessung an Maus-Ganglienzellen unter Berücksichtigung von Material A aus und nehmen Sie Stellung zu der Frage, ob diese Messung den Erfolg der Gensatztherapie belegt. *(11 Punkte)*
5. Ermitteln Sie anhand des Stammbaumes den Erbgang für die komplette Achromatopsie, indem Sie andere Erbgänge begründet ausschließen! Geben Sie die möglichen Genotypen an.

## Material A: Die Fototransduktionskaskade der Zapfen

Das in den Stäbchen enthaltene Sehpigment Rhodopsin besteht aus dem Protein Opsin und der daran gebundenen Farbstoffgruppe Retinal. Die Sehpigmente der Zapfen enthalten ebenfalls Retinal, die Opsinproteine (Zapfenopsine) unterscheiden sich jedoch, wodurch in Zapfen unterschiedliche Wellenlängen des Lichtes absorbiert werden.

An der synaptischen Endigung des Zapfens wird bei Dunkelheit der hemmende Neurotransmitter Glutamat ausgeschüttet. Die Bipolarzellen stehen wiederum in Kontakt mit Ganglienzellen, welche die visuellen Informationen schließlich in Form von Aktionspotenzialen an das Gehirn übermitteln.

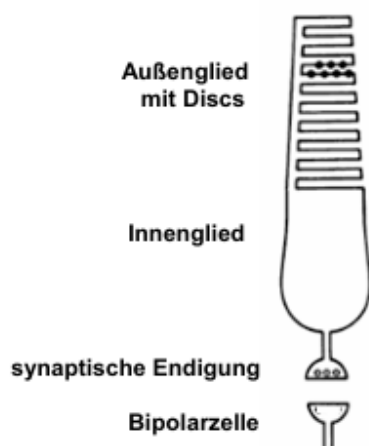


Abbildung 1:  
Bau eines Zapfens

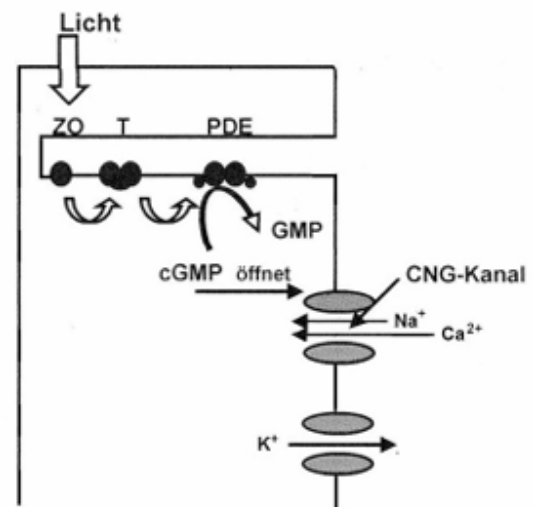


Abbildung 2:  
Fototransduktion im Zapfen  
(ZO: Zapfenopsin; T: Transducin;  
PDE: Phosphodiesterase;  
cGMP: cyclisches Guanosinmonophosphat)

## Material B: Achromatopsie – eine Zapfenfunktionsstörung

Die Achromatopsie ist eine Erbkrankheit, die durch den Verlust der Zapfenfunktion in der Netzhaut gekennzeichnet ist, die Stäbchenfunktion ist nicht beeinträchtigt. Die Komplette Achromatopsie ist mit vollständiger Farbenblindheit verbunden, während bei Inkompletter Achromatopsie Farbsehstörungen auftreten. Von Achromatopsie betroffene Personen leiden zudem unter geringer Sehschärfe und Blendempfindlichkeit.

Ursächlich für die Erkrankung sind z. B. Mutationen, die sich auf die Struktur und die Funktion des CNG-Kanals auswirken. Bei dem CNG-Kanal handelt es sich um ein für Kationen durchlässiges Kanalprotein, welches sich aus zwei A- und zwei B-Untereinheiten zusammensetzt; diese Kanaluntereinheiten in den Zapfen tragen die Bezeichnung A3 bzw. B3.

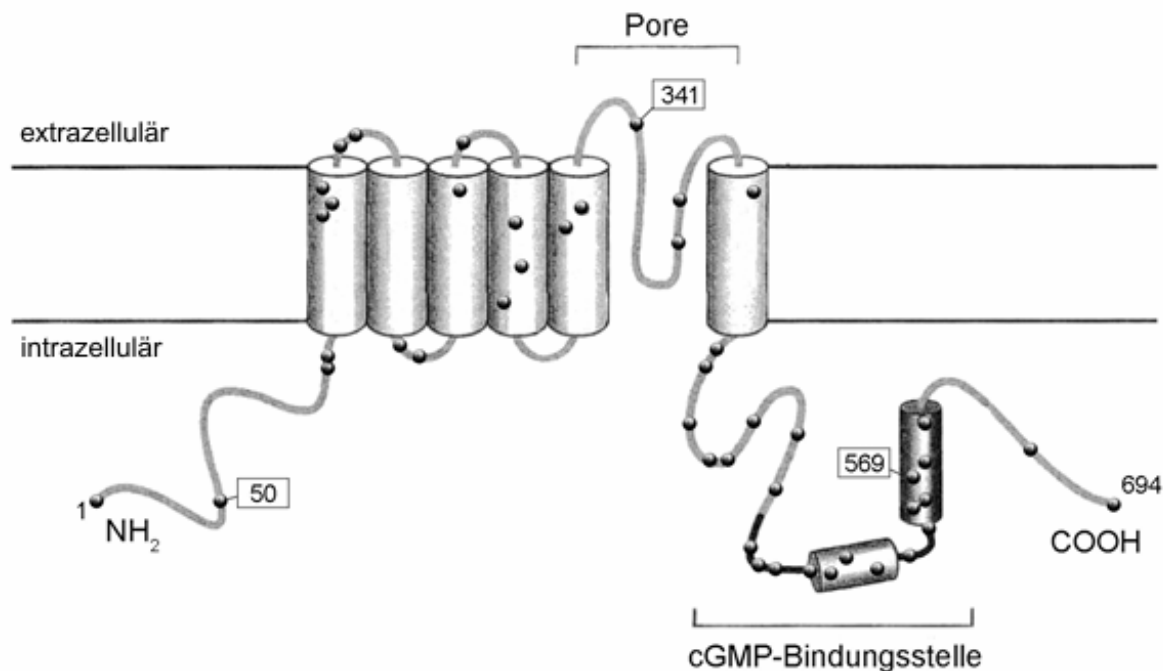


Abbildung 3: A3-Untereinheit des CNG-Kanals mit Loci bekannter Mutationen  
(Die eingerahmten Zahlen geben die Positionen einzelner Mutationen an.)

Bis heute sind Mutationen in drei unterschiedlichen Genen bekannt, die eine Achromatopsie verursachen können. Für das Gen *CNGA3*, welches für die A3-Untereinheit des CNG-Kanals codiert, sind inzwischen weit mehr als 50 Mutationen identifiziert worden, von denen drei in Abbildung 3 und Tabelle 1 dargestellt sind. Das Polypeptid besteht normalerweise aus 694 Aminosäuren. Tabelle 1 zeigt Ausschnitte aus der Nukleotidsequenz des *CNGA3*-Gens von gesunden und an Kompletter Achromatopsie erkrankten Personen.

Tabelle 1: Ausschnitt aus der Nukleotidsequenz des *CNGA3*-Gens bei drei Personen mit Kompletter Achromatopsie (Fallbeispiele 1, 2 und 3) jeweils im Vergleich zu einer gesunden Person

	Ausschnitt aus der Basensequenz des nicht-codogenen Strangs des <i>CNGA3</i> -Gens							
1	5` ... AAC ATC CGC AGC ATT ... 3`	gesunde Person						
	567 568 569 570 571	Triplett-Nummer						
2	5` ... AAC ATC CAC AGC ATT ... 3`	Achromatopsie-Patient						
	567 568 569 570 571							
3	5` ... GGG ATC GCC ATG GAG ... 3`	gesunde Person						
	49 50 51 52 53	Triplett-Nummer						
4	5` ... GGG AGT CGC CAT GGA ... 3`	Achromatopsie-Patient						
	49 50 51 52 53							
5	5` ... CCA AAC ATC TCA ATC ... 3`	gesunde Person						
	338 339 340 341 342	Triplett-Nummer						
6	5` ... CCA AAC ATC CCA ATC ... 3`	Achromatopsie-Patient						
	338 339 340 341 342							

## Material D: Neue Therapieansätze in der Achromatopsie-Forschung

Bisher existiert keine Therapie für Komplette Achromatopsie beim Menschen; eine Hoffnung für Betroffene stellt aber die Gensatztherapie dar. 2010 testete ein Forscherteam aus München die Gensatztherapie bei Mäusen. Dazu wurde das *CNGA3*-Gen bei Mäusen zunächst durch die Knock-out-Technik inaktiviert. Bei einigen dieser Mäuse wurde eine korrekte Kopie des *CNGA3*-Gens mittels viraler Vektoren wieder ins Genom eingeschleust. Zur Prüfung des Erfolgs der Gensatztherapie wurde die Reaktion auf Lichtreize bei den Knock-out-Mäusen ohne und mit eingeschleuster Kopie des *CNGA3*-Gens durch Spannungsmessungen an den Ganglienzellen der Netzhaut verglichen.

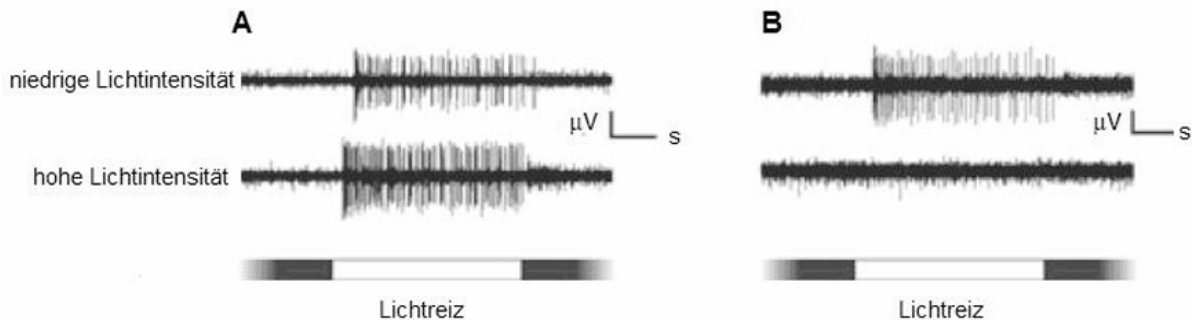
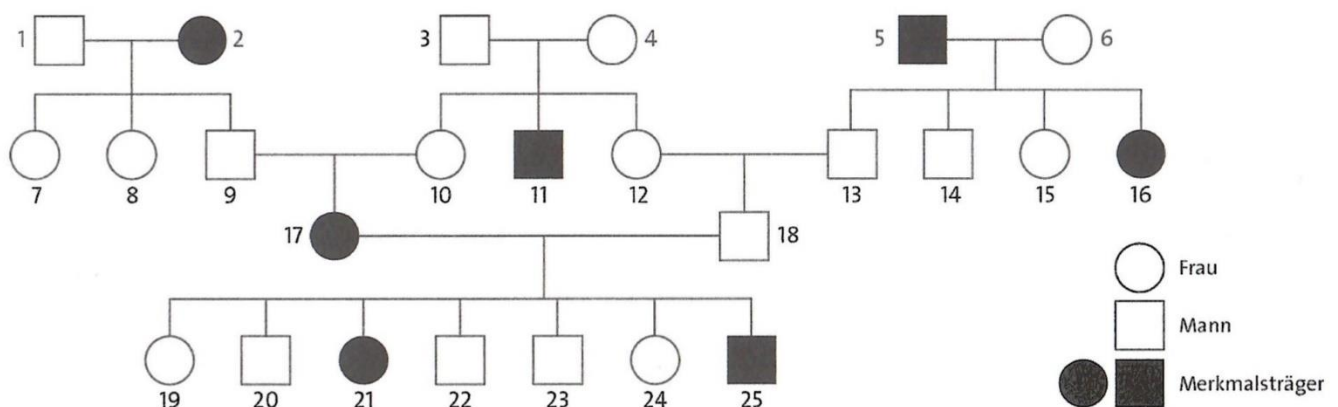


Abbildung 5: Spannungsmessung an Ganglienzellen von **(A)** Knock-out-Mäusen mit korrekter Kopie des *CNGA3*-Gens und **(B)** Knock-out-Mäusen ohne Kopie des *CNGA3*-Gens

### B Genetik und Neurobiologie der totalen Achromatopsie

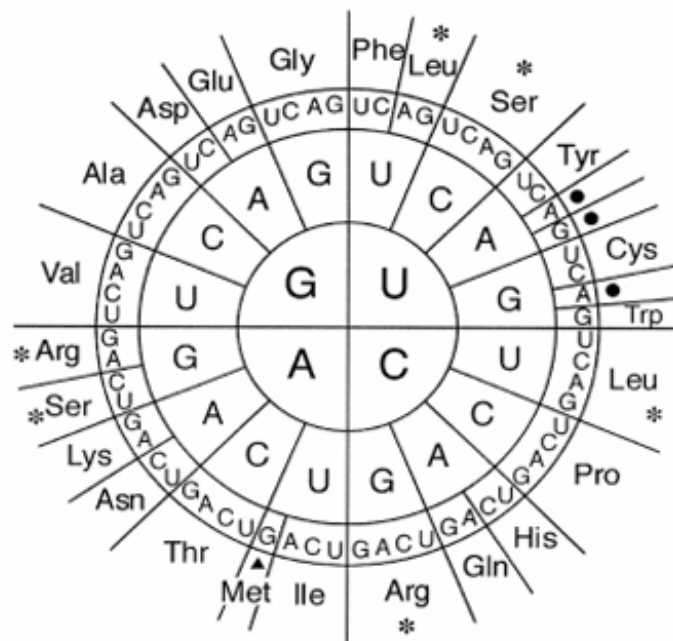
Bisher sind drei Gene in ursächlichem Zusammenhang mit der Achromatopsie beschrieben. Zwei dieser Gene, *CNGA3* auf Chromosom 2 und *CNGB3* auf Chromosom 8, codieren für jeweils ein Membranprotein, das als  $\alpha$ - beziehungsweise  $\beta$ -Untereinheit zusammen den cGMP-gesteuerten Natriumionenkanal der Zapfen bildet. Mutationen in *CNGA3* oder *CNGB3* können unabhängig voneinander eine Achromatopsie verursachen. *CNGA3*-Mutationen bedingen meist Aminosäuresubstitutionen und sind für 25 Prozent aller Fälle von Achromatopsie in Europa verantwortlich. *CNGB3*-Mutationen findet man etwa doppelt so häufig, so auch bei den Bewohnern von Pingelap.



02 Stammbaum einer Familie, in der Achromatopsie auftritt



## Material E: Codesonne und Tabelle zum genetischen Code



- \* zweimal auftretende Aminosäure
- Stopp-Codon
- ▲ Start-Codon

Ala Alanin	Arg Arginin
Asn Asparagin	Asp Asparaginsäure
Cys Cystein	Gln Glutamin
Glu Glutaminsäure	Gly Glycin
His Histidin	Ile Isoleucin
Leu Leucin	Lys Lysin
Met Methionin	Phe Phenylalanin
Pro Prolin	Ser Serin
Thr Threonin	Trp Tryptophan
Tyr Tyrosin	Val Valin

Erste Base	Zweite Base				Dritte Base
5'	<i>U</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	<i>G</i>	3'
<i>U</i>	Phe	Ser	Tyr	Cys	<i>U</i>
	Phe	Ser	Tyr	Cys	<i>C</i>
	Leu	Ser	Stopp	Stopp	<i>A</i>
	Leu	Ser	Stopp	Trp	<i>G</i>
<i>C</i>	Leu	Pro	His	Arg	<i>U</i>
	Leu	Pro	His	Arg	<i>C</i>
	Leu	Pro	Gln	Arg	<i>A</i>
	Leu	Pro	Gln	Arg	<i>G</i>
<i>A</i>	Ile	Thr	Asn	Ser	<i>U</i>
	Ile	Thr	Asn	Ser	<i>C</i>
	Ile	Thr	Lys	Arg	<i>A</i>
	Met (Start)	Thr	Lys	Arg	<i>G</i>
<i>G</i>	Val	Ala	Asp	Gly	<i>U</i>
	Val	Ala	Asp	Gly	<i>C</i>
	Val	Ala	Glu	Gly	<i>A</i>
	Val	Ala	Glu	Gly	<i>G</i>