

Datum: 19.12.2023

[illegible]

Progerie – zu jung zum Altern



Alterungserscheinungen bei an Progerie erkranktem Kind

Eigentlich sind es ganz normale Kinder, die spielen, lachen und die gleichen Bedürfnisse haben wie ihre Altersgenossen. Eines fällt jedoch auf: Der Alterungsprozess der weltweit nur etwa 200 bis 250 an Progerie erkrankten Kinder verläuft fünf- bis zehnmal schneller als bei gesunden Menschen. So leiden die betroffenen Kinder schon ab dem ersten Lebensjahr an Wachstumsstörungen, ihre Haut altert schneller, mit den Jahren kommen Haarausfall, Arterienverkalkung (Arteriosklerose), Gelenkverschleiß (Arthrose) und Knochenschwund (Osteoporose) hinzu. Herzinfarkt oder Schlaganfall als Folge einer Arteriosklerose führen zu einem sehr frühen Tod, im Schnitt mit bereits 13 Jahren. Bei den Kindern lässt sich eine Deformation eines großen Teils der Zellkerne feststellen. Inzwischen weiß man, dass eine Mutation im Lamin-

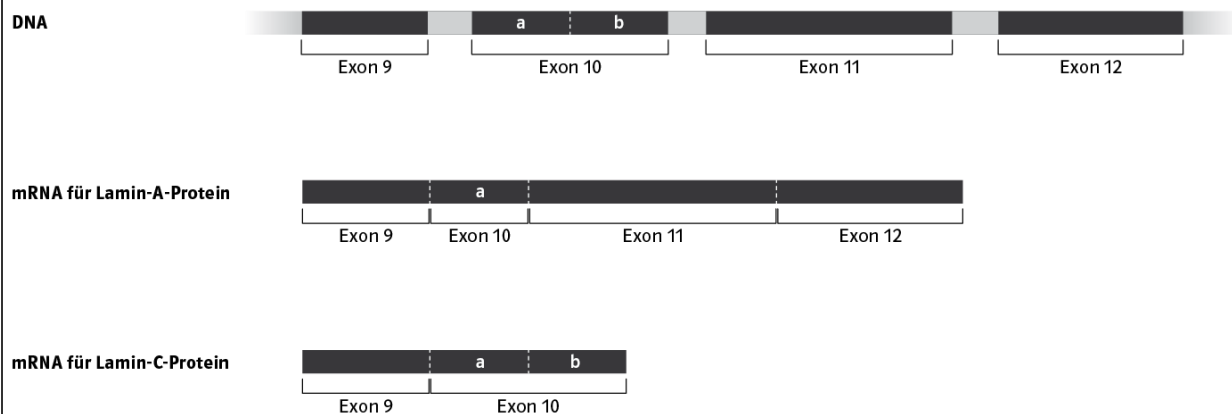
Gen zu veränderten Strukturproteinen führt, die für diese Zellschädigung verantwortlich sind und die Vergreisung bereits im Kindesalter verursacht.

Aufgaben:

1. **Beschreiben** Sie die wesentlichen Vorgänge der Proteinbiosynthese bei Eukaryoten.
2. **Erklären** Sie mithilfe von Material 1 die Entstehung der beiden unterschiedlichen mRNAs aus der prä-mRNA für die Proteine Lamin A und C.
3. **Ordnen** Sie den Genausschnitten in Material 2 die Aminosäuresequenzen bei gesunden Menschen und Progerie-Patienten (Vgl. Material 1) **zu** und **ermitteln** Sie den Mutationstyp (Material 2).
Begründen Sie, warum die Wissenschaftler hier zunächst nicht davon ausgehen konnten, dass diese Mutation für das Krankheitsbild der Progerie verantwortlich ist.
4. **Erklären** Sie unter Einbezug von Material 3, wie es doch zu einer Veränderung des Proteins kommt.
5. **Beschreiben** Sie die Wirkung von Progerin auf zellulärer Ebene (Material 4) und **stellen** Sie materialgestützt eine **Hypothese** für den vorzeitigen Alterungsprozess von Progerie-Patienten auf.

Material 1: Das Lamin-Gen

Das Lamin-Gen besteht aus 12 Exons und codiert für zwei Proteine, Lamin A und Lamin C. Die Abbildung zeigt schematisch einen Ausschnitt aus dem Lamin-Gen im Bereich der Exons 9 bis 12 sowie den daraus folgenden Aufbau der für die beiden Proteine Lamin A bzw. C codierenden mRNAs.



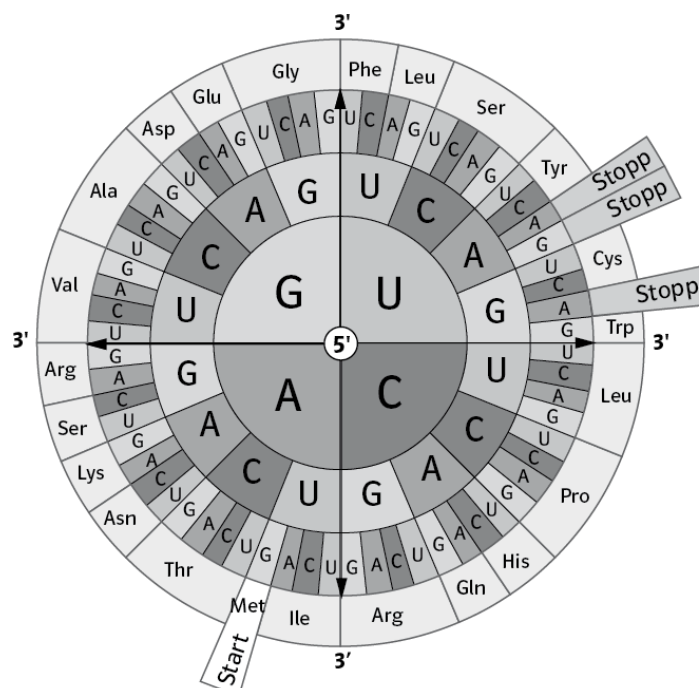
Ausschnitt aus dem Lamin-Gen und Aufbau der mRNAs von Lamin A bzw. C

Material 2: Genmutation im Lamin-Gen

Vom Protein Lamin A tritt bei an Progerie erkrankten Personen ein Variante auf, woraus das Protein Progerin entsteht. Die Tabelle zeigt den Ausschnitt aus dem Exon 11 (**nicht-codogener Strang**) des Lamin-Gens dieser beiden Varianten.

Triplett-Nr. im Gen	606 607 608 609 610
Lamin-Gen	5' ... CAG GTG GGC GGA CCC ... 3'
mutiertes Lamin-Gen	5' ... CAG GTG GGT GGA CCC ... 3'

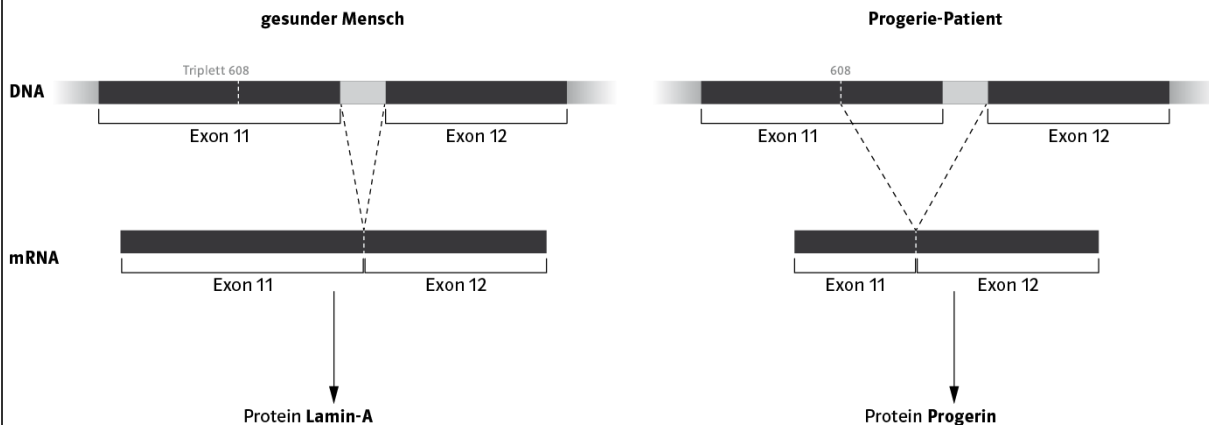
Ausschnitt aus dem Exon 11 (nicht-codogener Strang) des Lamin-Gens



Codesonne zur Übersetzung von mRNA-Triplets in Aminosäuren

Material 3: Auswirkungen der Punktmutation im Lamin-Gen

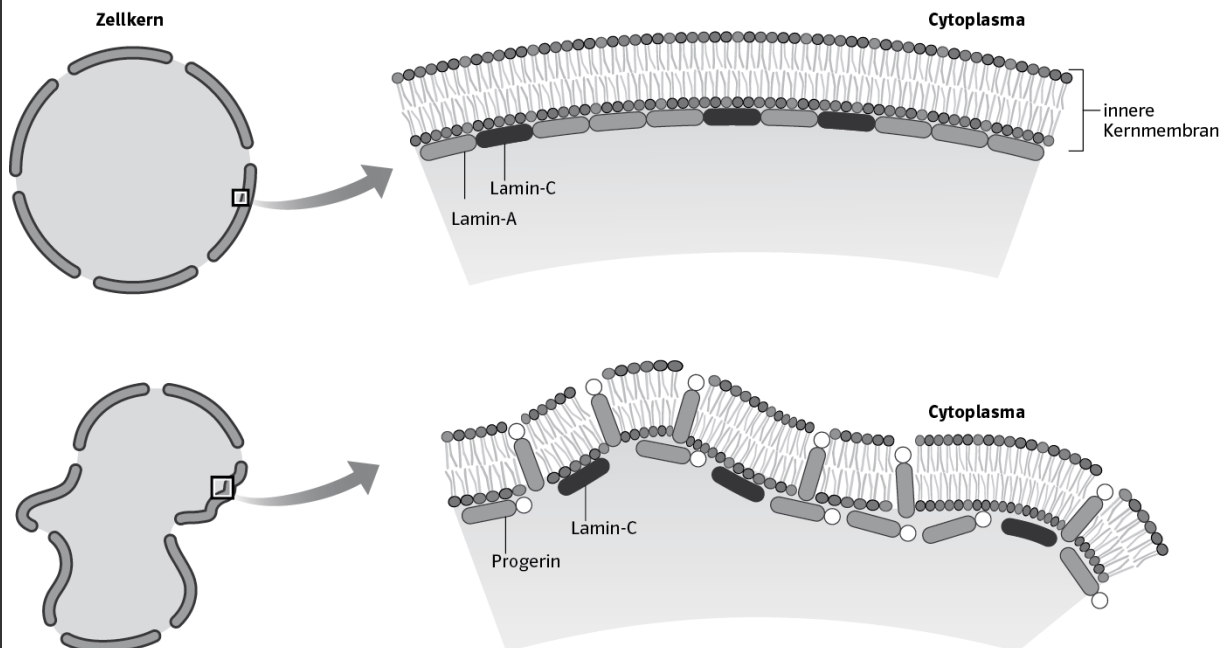
Die Progerie verursachende Punktmutation liegt in Triplet 608 des Lamin-Gen. In der folgenden Abbildung ist zu sehen, dass eine neue Spleißstelle entstanden ist.



Bereich, der durch das Spleißen herausgeschnitten wird
Durch Punktmutation entstandene neue Spleißstelle im Lamin-Gen

Material 4: Veränderungen an der Kernmembran durch Progerin

Lamin A wird vorwiegend in Zellen der Haut, der Knochen und der Gefäßwände exprimiert. Es bildet zusammen mit dem ebenfalls gebildeten Lamin C nach der Aufnahme in den Zellkern an der Innenseite der Kernmembran polymerisierte Fadenstrukturen, die dafür sorgen, dass der Zellkern seine Form bewahrt.



Einfluss von Progerin auf die Struktur der Kernmembran

Erläuterung:

- Lamin A
- Progerin (○ Farnesyl-Gruppe)

a)

	Erwartete Leistungen	I	II	III	Σ																
1	<p>Unterrichtsbezogene Beschreibung:</p> <p>Die genetische Information des <u>codogenen Stranges</u> der DNA wird im <u>Zellkern</u> mithilfe der <u>RNA-Polymerase</u> übertragen: <u>Transkription</u>. Sie beginnt im Bereich des <u>Promoters</u> eines Gens; die Synthese der RNA verläuft von 5`Richtung 3`. Es bildet sich die <u>prä-mRNA mit Exons und Introns</u>. Die prä-mRNA wird <u>prozessiert</u>: Fakultativ <u>werden Introns herausgeschnitten</u> und <u>Exons verknüpft (Spleißen)</u>, die <u>reife mRNA</u> entsteht. Am 5'-Ende erfolgt die Anlagerung der <u>cap-Struktur</u> und am 3'-Ende des <u>Poly-A-Schwanzes</u>.</p> <p>Nach dem <u>Transport der mRNA vom Zellkern in das Cytoplasma</u> erfolgt der Start der <u>Translation</u>. Die beiden <u>Ribosomen-Untereinheiten</u> heften sich an die mRNA und beginnen die Herstellung der Peptidkette, wenn ein Startcodon erkannt wird.</p> <p>Es folgt die Kettenverlängerung: Freie Aminosäuren gelangen über für sie spezifische tRNAs zu den Bindungsstellen des Ribosoms. Hier werden die Aminosäuren enzymatisch zum Peptid verknüpft. Die freie tRNA verlässt das Ribosom. Der mRNA-Ribosom-Komplex verschiebt sich um ein Codon (Triplett), eine neue Aminosäure lagert sich mithilfe einer tRNA an und wird verknüpft, etc.</p> <p>Zum Kettenabbruch kommt es, wenn ein Stopp-Codon das Ende signalisiert. Das Ribosom zerfällt in seine beiden Untereinheiten, die fertige Aminosäurekette löst sich ab.</p>	5																			
		5																			
			2		12																
2	<p>Erklären: Im Genom des Menschen existiert ein einziges Gen, das für beide Proteine, Lamin A und Lamin C, codiert. Die beiden mRNAs gehen durch Prozessierung aus einer prä-mRNA hervor. Durch alternatives Spleißen werden Introns und unterschiedliche Exons herausgeschnitten, so dass zwei unterschiedliche reife mRNAs entstehen. mRNA für Lamin A enthält Exons 9, 10a, 11 und 12, in mRNA für Lamin C fehlen die Exons 11 und 12, dafür ist zusätzlich Exon 10b vorhanden. Aus den beiden unterschiedlichen mRNAs werden die beiden Proteine Lamin A und Lamin C gebildet.</p>	1 1																			
			2 2		6																
3	<p>Ableitung (Zuordnung):</p> <table><tr><td></td><td>Lamin A</td></tr><tr><td>nicht-codogener Strang der DNA</td><td>5' ... CAG GTG GGC GGA CCC ... 3'</td></tr><tr><td>mRNA</td><td>5' ... CAG GUG GGC GGA CCC ... 3'</td></tr><tr><td>Aminosäuresequenz</td><td>– Gln – Val – Gly – Gly – Pro –</td></tr></table> <table><tr><td></td><td>Progerin</td></tr><tr><td>nicht-codogener Strang der DNA</td><td>5' ... CAG GTG GGT GGA CCC ... 3'</td></tr><tr><td>mRNA</td><td>5' ... CAG GUG GGU GGA CCC ... 3'</td></tr><tr><td>Aminosäuresequenz</td><td>– Gln – Val – Gly – Gly – Pro –</td></tr></table>		Lamin A	nicht-codogener Strang der DNA	5' ... CAG GTG GGC GGA CCC ... 3'	mRNA	5' ... CAG GUG GGC GGA CCC ... 3'	Aminosäuresequenz	– Gln – Val – Gly – Gly – Pro –		Progerin	nicht-codogener Strang der DNA	5' ... CAG GTG GGT GGA CCC ... 3'	mRNA	5' ... CAG GUG GGU GGA CCC ... 3'	Aminosäuresequenz	– Gln – Val – Gly – Gly – Pro –				
	Lamin A																				
nicht-codogener Strang der DNA	5' ... CAG GTG GGC GGA CCC ... 3'																				
mRNA	5' ... CAG GUG GGC GGA CCC ... 3'																				
Aminosäuresequenz	– Gln – Val – Gly – Gly – Pro –																				
	Progerin																				
nicht-codogener Strang der DNA	5' ... CAG GTG GGT GGA CCC ... 3'																				
mRNA	5' ... CAG GUG GGU GGA CCC ... 3'																				
Aminosäuresequenz	– Gln – Val – Gly – Gly – Pro –																				
			2 2		8																
			2 2																		
	<p>Erklären: DNA-Sequenz von Progerin weist im Vergleich zur DNA-Sequenz von Lamin A eine veränderte Base in Exon 11 auf: T statt C; trotz des Austausches einer Base (Punktmutation) wird die gleiche Aminosäure codiert → stumme Mutation.</p> <p>Begründen: Bei stummer Mutation kommt es zu keinem Aminosäureaustausch → keine Auswirkungen auf das sich bildende Protein und seine Funktion. Weil die Funktion des Proteins nicht beeinträchtigt wird, erwartet man keine Auswirkung dieser Mutation auf den Phänotyp (das Erscheinungsbild). Die Betroffenen zeigen allerdings deutliche phänotypische Veränderungen.</p>		4																		
				4	8																

4	<p>Erklären:</p> <p>Bei den Progerie-Patienten ist eine Punktmutation im Exon 11 vorhanden. Dadurch entsteht im Exon 11 eine neue Spleißstelle, so dass zusätzlich zum Intron zwischen den Exons 11 und 12 auch noch ein wesentlicher Teil des Exons 11 herausgeschnitten wird. Die Progerin-mRNA ist verkürzt; es fehlt ein Teil der Information, so dass ein kürzeres Protein gebildet wird.</p>		2	2	4
5	<p>Beschreiben: Lamin A und Lamin C bilden nach der Aufnahme in den Zellkern an der Innenseite der Kernmembran polymerisierte Fadenstrukturen, die dafür sorgen, dass der Zellkern seine Form bewahrt; An Progerin wird eine Farnesyl-Gruppe geknüpft, so dass die Verknüpfung (Polymerisierung) der Lamine nicht mehr möglich ist. Stattdessen ist Progerin ungeordnet verteilt, was zur Deformierung der Zellkerne führt.</p> <p>Hypothese: Progerin führt zu einer instabilen Kernmembran, was genetische Fehlfunktionen verursacht (die Genexpression verläuft unkontrolliert); die verstärkte Expression von Genen verursacht sehr frühes Absterben von Zellen. Da Lamin A vorwiegend in Zellen der Haut, der Knochen und der Gefäßwände exprimiert wird, kommt es phänotypisch zur rapiden Alterung gerade dieser Gewebetypen.</p>	3 1	2	2 2	10
	Summe	15 31 %	23 48 %	10 21 %	48