

Grundinformationen zur „Sichelzellanämie“ (2) – Welche molekularen Ursachen liegen dem Krankheitsbild zugrunde?

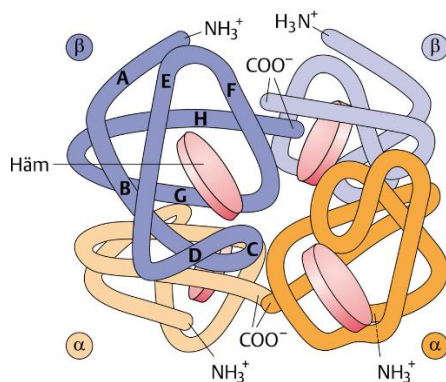


Abb.1: Aufbau eines Hämoglobin-Moleküls

Reihenfolge der Aminosäuren	1	2	3	4	5	6	7	8 ...145	146
Normales Hb	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys ... Tyr	His
Sichelzell-Hb	Val	His	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys ... Tyr	His

Abb. 2: Reihenfolge der Aminosäuren in den β -Ketten des normalen Hämoglobins und des Sichelzellhämoglobins

Hämoglobin (Hb) ist der eisenhaltige Proteinkomplex, der in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) der Wirbeltiere Sauerstoff (O_2) bindet und den Erythrozyten ihre rote Farbe verleiht („roter Blutfarbstoff“). Er besteht aus vier Globinen als Untereinheiten, zwei α - und zwei β -Globinuntereinheiten.

Jedes Globin besteht aus einer Aminosäurekette, wobei die α -Ketten aus 141 und die β -Ketten aus 146 Aminosäuren bestehen. Über Faltungen erhalten diese Ketten jeweils eine charakteristische räumliche Struktur. An einer bestimmten Stelle bildet jedes der Globine eine Tasche aus, in der sich ein Eisen-II-Komplex (das Häm) befindet. Das Eisenion vermag ein Sauerstoffmolekül zu binden. Dabei ändert sich die Farbe des Häms von dunkel- zu hellrot. Ein Hämoglobin-Molekül kann folglich vier Sauerstoffmoleküle binden.

Neben dem normalerweise auftretenden Hämoglobin A (HbA) wurden bei an Sichelzellanämie erkrankten Personen Erythrozyten entdeckt, die das Sichelzellhämoglobin (HbS) tragen. Eine Untersuchung der Aminosäureketten der Globine ergab, dass beim Sichelzellhämoglobin die β -Ketten verändert vorliegen (siehe Abb. 2).

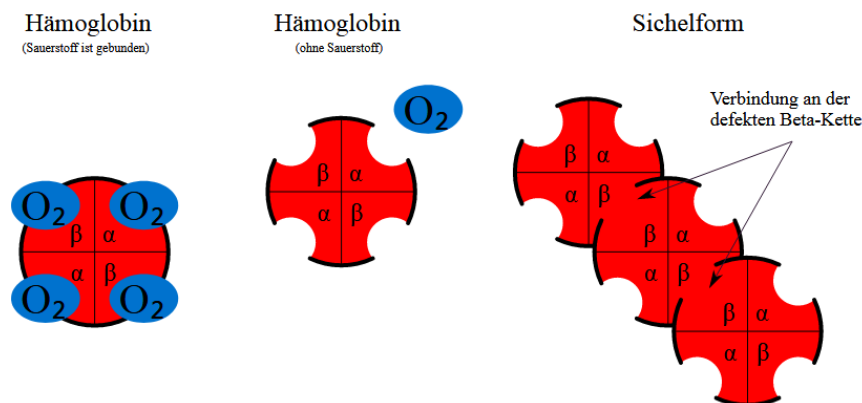


Abb. 3: Nach Sauerstoffabgabe verbinden sich die defekten β -Ketten der Sichelzellanämie-Moleküle

Durch äußere Einflüsse – z.B. körperliche Anstrengung – sinkt der Sauerstoffpartialdruck im Blut. Die Hämoglobinmoleküle geben in dieser Situation Sauerstoff ab, wobei im Falle des Sichelzellhämoglobins (HbS) die veränderten β -Globine eine Verbindung miteinander eingehen (siehe Abb. 3). Dies führt zu einer sichelartigen Verformung der Erythrozyten, die dann in der Milz abgebaut werden oder verklumpen und danach zugrunde gehen.

Aufgaben:

1. Ordnen Sie den unterstrichenen Begriffen die jeweils angesprochene Strukturebene (Primär-, Sekundär-, Tertiär- oder Quartärstruktur eines Proteins) zu. Begründen Sie kurz Ihre Zuordnung.
2. Erklären Sie in Ihren Worten die molekularen Ursachen der Sichelzellanämie. Stellen Sie Ihren Erklärungsansatz in Kurzform (Schema) dar.

Grundinformationen zur Sichelzellanämie (3): Wie wird die Krankheit Sichelzellanämie vererbt?

1949 entdeckten die Forscher E.A. Beet und J.V. Neel gleichzeitig, dass es sich bei der Sichelzellanämie um eine erbliche Krankheit handelt.

Da erst unter extremem Sauerstoffmangel eine Veränderung der Erythrozyten von Heterozygoten (Genotyp Hb^A/Hb^S) auftritt, lässt sich durch eine mikroskopische Untersuchung des Blutes der Genotyp Hb^A/Hb^A nicht vom Genotyp Hb^A/Hb^S unterscheiden. Erst durch eine Elektrophorese lässt sich der Genotyp eindeutig bestimmen. Dazu wird den Probanden* Blut entnommen und aufbereitet, bis reines Hämoglobin vorliegt. Dieses wird auf ein Gel aufgetragen. Im elektrischen Feld wandern die beiden Hämoglobinsorten unterschiedlich weit, da Sichelzellhämoglobin aufgrund seiner mutationsbedingten Veränderung langsamer ist als normales Hämoglobin.

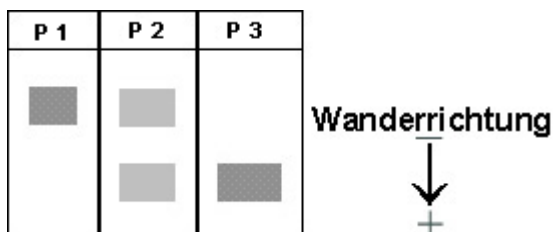


Abb. 4: Ergebnis der Gelelektrophorese des Hämoglobins von drei Probanden. Nur Proband 1 zeigt nennenswerte gesundheitliche Einschränkungen.

Aufgabe:

Ermitteln Sie mithilfe der Text- und der Bildinformation den Genotyp der drei Probanden und geben Sie an, wie die Sichelzellanämie vererbt wird (Erbgang). Begründen Sie Ihre Angabe.

Worterklärung:

*) **Proband** oder **Probandin** (von lat. *probare* = „prüfen“) bezeichnet eine Person, die als *Versuchs- oder Testperson* Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen ist.