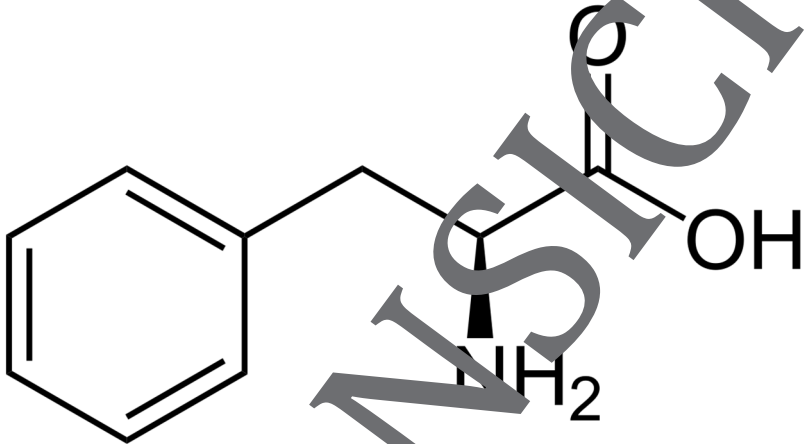


Phenylketonurie – Molekularbiologie einer genetisch bedingten Erkrankung

von Dr. Horst Lohrer



© Wikimedia (gemeinfrei gestellt)

Die unterrichtliche Besprechung genetisch bedingter Erkrankungen bietet die Möglichkeit, Zusammenhänge zwischen phänotypischen Merkmalen und genetischen Strukturen zu untersuchen und aufzuzeigen. Dabei ist jedoch darauf zu achten, zwischen genetischer und phänotypischer Ebene zu differenzieren und Genen keine merkmalspezifischen Eigenschaften zuzuschreiben.

Phenylketonurie – Molekularbiologie einer genetisch bedingten Erkrankung

Methodisch-didaktische Hinweise	1
Material	3
M 1: PKU und der Phenylalanin-Stoffwechsel	3
M 2: Verschiedene Mutationen des PAH-Gens	5
M 3: Diät von PKU-Patienten und Ursachen der neurologischen Symptome	7
Lösungsvorschläge	9
M 1: PKU und der Phenylalanin-Stoffwechsel	9
M 2: Verschiedene Mutationen des PAH-Gens	11
M 3: Diät von PKU-Patienten und Ursachen der neurologischen Symptome	12
Literatur	14

Kompetenzprofil

- ⊗ Niveau: grundlegend, weiterführend
- ⊗ Fachlicher Bezug: Genetik, Stoffwechsel
- ⊗ Methode: Einzel-, Partnerarbeit, Hausaufgabe
- ⊗ Basiskonzepte: System, Struktur und Funktion, Regelung und Steuerung
- ⊗ Erkenntnismethoden: Modelle nutzen, Arbeitstechniken anwenden, Phänomene erfassen, Konzepte anwenden, Darstellungen verwenden
- ⊗ Kompetenzen: erklären, argumentieren, Fachsprache verwenden, Materialien auswerten
- ⊗ Reflexion: Folgen beurteilen
- ⊗ Inhaltliche Stichworte: Phenylketonurie (PKU), Phenylalanin-Hydroxylase (PAH), Gen, Allel, Mutation, HARDY-WEINBERG-Gesetz, Transkription, Spleißen, Prozessierung, Translation, Enzym, allosterische Hemmung, Aspartam, Aminosäuren, Carrier, Blut-Hirn-Schranke

Autoren: Dr. Horst Lohrer

Phenylketonurie – Molekularbiologie einer genetisch bedingten Erkrankung

Methodisch-didaktische Hinweise

Die unterrichtliche Besprechung genetisch bedingter Erkrankungen bietet die Möglichkeit, Zusammenhänge zwischen phänotypischen Merkmalen und genetischen Strukturen zu untersuchen und aufzuzeigen. Dabei ist jedoch darauf zu achten, zwischen genetischer und phänotypischer Ebene zu differenzieren und Genen keine merkmaltypischen Eigenschaften zuzuschreiben.

Die klassische Phenylketonurie (PKU) wird durch eine Störung im Stoffwechsel der Aminosäure Phenylalanin ausgelöst. Die mutationsbedingt fehlende bzw. eingeschränkte Aktivität des Enzyms Phenylalanin-Hydroxylase (PAH) führt dazu, dass Patienten die Aminosäure Phenylalanin nicht zu Tyrosin umsetzen können. Unbehandelt führt die Krankheit u. a. zu schwerer geistiger Beeinträchtigung und Verhaltensstörungen. Eine strikte Diät zur Kontrolle der Aufnahme von Phenylalanin von Geburt an ist daher unerlässlich und verhindert das Auftreten der Symptome.

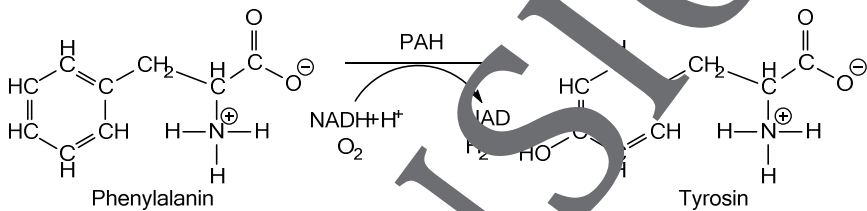
In **M1** werden Kennzeichen und biochemische Ursachen der Erkrankung vorgestellt. Dabei kommt es auch zur Anwendung von Inhalten der klassischen Genetik bzw. der Populationsgenetik, da das Beispiel PKU die Gelegenheit bietet, den Erbgang eines rezessiven Merkmals bzw. die Verteilung von Allelfrequenzen in einer idealen Population zu untersuchen.

Struktur und Mutationen des PAH-Gens sind Thema von **M2**. Hier haben die Schülerinnen und Schüler die Möglichkeit, die molekulargenetischen Auswirkungen einer Genmutation anhand eines Ausschnitts der mRNA-Sequenz nachzuvollziehen. Ihre Kenntnisse zu den Prozessen der Transkription und Translation werden in diesem Rahmen wiederholt und vertieft.

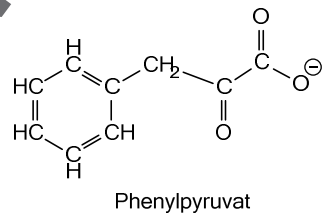
Optional kann an dieser Stelle die Bedeutung von Gen-Datenbanken als Quelle der angegebenen DNA- und Aminosäuresequenzen hervorgehoben werden. Mit der Existenz und Organisation solcher Datenbanken vertraut zu werden, kann den Schülern beispielsweise im Rahmen von Recherche-Arbeitsaufträgen oder zur Überprüfung entsprechender vorgegebener Inhalte helfen.

M 1 PKU und der Phenylalanin-Stoffwechsel

Phenylketonurie (PKU) ist die häufigste genetisch bedingte Störung des Aminosäurestoffwechsels. Sie betrifft den Metabolismus von Phenylalanin. Patienten weisen meist keine oder nur eine eingeschränkte Aktivität des Enzyms Phenylalanin-Hydroxylase (PAH) auf, das die Umsetzung von Phenylalanin zu Tyrosin katalysiert. Bei Betroffenen wird daher Phenylalanin nicht oder nur sehr langsam in Tyrosin überführt – Tyrosin wird dadurch zu einer essenziellen Aminosäure. Die Reaktion von Phenylalanin zu Tyrosin ist im Folgenden vereinfacht skizziert:



Der Ausfall des Enzyms PAH bewirkt eine Anreicherung von Phenylalanin im Blut und im Gewebe. Liegt Phenylalanin im Überschuss vor, wird ein Reaktionsweg aktiviert, der normalerweise nicht beschriftet ist. Phenylalanin wird dabei enzymatisch durch Transaminierung von Pyruvat zu Phenylpyruvat umgesetzt. Die Ketone Phenylpyruvat reichert sich im Harn an und verursacht den stechenden Geruch, der früher die Diagnose der Erkrankung erlaubte. Heute kommen im Rahmen von Neugeborenen-Screenings direkte Messverfahren zur Bestimmung der Phenylalaninkonzentration zum Einsatz.



Der Überschuss von Phenylalanin und seiner Abbauprodukte wie Phenylpyruvat birgt ein hohes Risiko für die Gesundheit des Kindes, wenn rasch nach der Geburt, wenn keine Behandlung erfolgt, die Gehirnentwicklung der betroffenen Neugeborenen und führt u. a. zu neurologischen Störungen und schwerer geistiger Behinderung. Während der

M2 Verschiedene Mutationen des PAH-Gens

Das Enzym Phenylalanin-Hydroxylase (PAH) besteht aus 452 Aminosäuren. Das ihm zugrunde liegende PAH-Gen ist auf dem menschlichen Chromosom 12 lokalisiert (Abb. 1) und umfasst etwa 100 Kilobasenpaare. Die codierenden Abschnitte des Gens befinden sich auf 13 Exons. Die mRNA des Gens hat eine Länge von 2680 Nukleotiden. Für das PAH-Gen sind mehrere Hundert Mutationen bekannt. Die erste Mutation, die gefunden wurde, war ein Basenaustausch von Guanin zu Adenin an der Erkennungssequenz der 5'-Spleißstelle im Intron 12 des Gens. Diese Genmutation hatte eine veränderte mRNA und letztlich einen Funktionsverlust des Enzyms zur Folge.

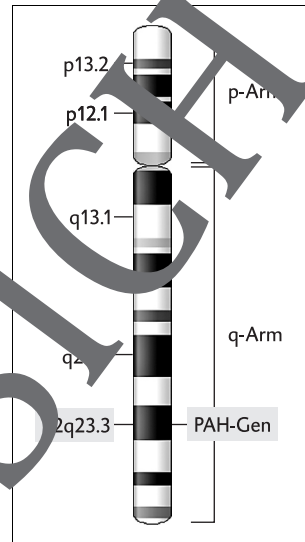


Abb. 1: Chromosom 12

Aufgaben

- 1 Erläutern Sie überblickartig den Prozess der Transkription und der Reifung der mRNA am Beispiel des PAH-Gens in einer menschlichen Zelle. Stellen Sie eine Vermutung zu den Auswirkungen des beschriebenen Basenaustauschs an der Spleißstelle im Intron 12 auf.
- 2 Bei einem deutschen Patienten wurde an Position 530 der PAH-mRNA Uracil anstelle von Cytosin gefunden. Die Sequenz der mRNA dieses Patienten ist in Abb. 2 von Position 450 bis 600 angegeben (Orientierung in 5' → 3'-Richtung). Die mRNA-Sequenz enthält das Signal zum Start der Translation. Erstellen Sie mithilfe der Codesonne (Abb. 3) die Aminosäuresequenz des Proteins dieses Patienten und erläutern Sie die Auswirkungen dieser Mutation auf das PAH-Protein.

Sie wollen mehr für Ihr Fach? Bekommen Sie: Ganz einfach zum Download im RAABE Webshop.



- ✓ **Über 4.000 Unterrichtseinheiten** sofort zum Download verfügbar
- ✓ **Sichere Zahlung** per Rechnung, PayPal & Kreditkarte
- ✓ **Exklusive Vorteile für Grundwerks-Abonent*innen**
 - 20% Rabatt auf Unterrichtsmaterial für Ihr bereits abonniertes Fach
 - 10% Rabatt auf weitere Grundwerke

Jetzt entdecken:
www.raabe.de