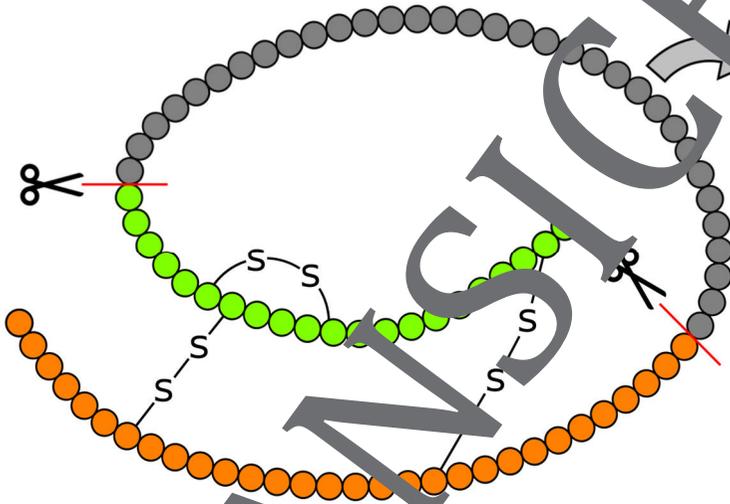


Bioinformatik und die gentechnische Produktion von Insulin

von Dr. Horst Lohrer



© Wikimedia Commons/Mr. Hyde - CC BY-SA 3.0

Die Methoden der Molekularen Biologie haben gigantische Mengen digitalisierter Daten generiert. Für die Analyse und Visualisierung dieser Daten bietet die Informatik die notwendigen Methoden. Die Aufgabe der Bioinformatik ist es, sicherzustellen, dass die biologischen Daten gesichert abgelegt werden, abrufbar sind und durch kreative Kombination zu neuen Erkenntnissen führen. Die vorliegende Unterrichtseinheit für den Biologieunterricht der gymnasialen Oberstufe bietet eine Einführung in die Thematik. Dabei liegt der Schwerpunkt auf dem Aspekt der Biologie in der Bioinformatik. Es wird dabei ausschließlich mit Proteinsequenzen gearbeitet. Die Kapitel werden themenbezogen eingeleitet und erläutern notwendige Begriffe für die Benutzung der Algorithmen. Die praktische Arbeit mit öffentlich zugänglichen Datenbanken und Analyseprogrammen steht im Vordergrund der Arbeit.

Bioinformatik und die gentechnische Produktion von Insulin

Autor: Dr. Horst Lohrer

Methodisch-didaktische Hinweise	I
Material	4
M 1: Physiologie des Insulins und das Syndrom <i>diabetes mellitus</i>	4
M 1a: Der Blutzuckerspiegel des Menschen	5
M 1b: Modifiziertes Insulin im Einsatz bei der Jagd auf Beutetiere	7
M 1c: Fragen zu M1	7
M 2: Genetik und Bioinformatik des Insulins	8
M 2a: Benutzung von Datenbanken zur Genetik von Insulin	8
M 2b: Fragen zu M2	11
M 3: Zellbiologie und Biosynthese des Insulins	12
M 3a: Biosynthese des Insulins und beteiligte Kompartimente	12
M 3b: Insulin und C-Peptid im Serum	14
M 3c: Fragen zu M3	14
M 4: Gentechnik des Insulins	15
M 4a: Gentechnische Herstellung von Insulin	15
M 4b: Insulin-Varianten	18
M 4c: Fragen zu M4	20
Lösungsvorschläge	21
Literatur	30

Kompetenzprofil

- Niveau: weiterführend, vertiefend
- Fachlicher Bezug: Physiologie, Genetik, Zellbiologie, Gentechnik
- Methode: Präsentation, Einzelarbeit, Partnerarbeit, Wissensmanagement
- Basiskonzepte: Struktur und Funktion, Regelung und Steuerung, Information und Kommunikation
- Erkenntnismethoden: Prozesse erfassen, Konzepte anwenden, Darstellungen verwenden, Einzelprozesse zu einem Gesamtprozess vereinen
- Kommunikation: erklären, veranschaulichen, Fachsprache verwenden, Materialien auswerten
- Reflexion: Zusammenhänge erkennen, verknüpfen, Analysefähigkeit, Beurteilungsvermögen
- Inhalt in Stichworten: Regulation des Blutzuckerspiegels, Insulin, Bioinformatik des Insulins, Zellbiologie und Biosynthese des Insulins, C-peptid, Gentechnische Herstellung und Insulin-Varianten

Bioinformatik und die gentechnische Produktion von Insulin

Methodisch-didaktische Hinweise

Insulin ist ein Proteohormon, das alle Wirbeltiere besitzen. Es besteht aus zwei Peptidketten (A-Kette aus 21 und die B-Kette aus 30 Aminosäureresten), die durch zwei Disulfidbrücken verknüpft sind. Das Insulin-Protein ist das Produkt des Insulin-Gens, dessen Expression als erstes Translationsprodukt das Präproinsulin liefert. Die Entfernung der Leader-Sequenz, die Bildung der Disulfidbrücken und die Entfernung des C-Peptides ergibt das wirksame Insulin. Insulin wird in den B-Zellen der Langerhans'schen Inseln produziert, in Vesikeln gespeichert und durch Exozytose freigesetzt. Mit der Bindung von Insulin an den Insulin-Rezeptor der Zielzellen werden die Aufnahme von Glucose, freien Fettsäuren und die Lipogenese in Muskel- und Fettzellen und der Aufbau von Glycogen stimuliert und der Abbau von Glycogen und Fett gehemmt. Alle Wirkungen führen dazu, die Konzentration von Glucose im Blut zu senken. Wird diese blutzuckersenkende Wirkung verfehlt entwickelt sich *Diabetes mellitus*. Durch subkutane Injektion von Insulin kann *Diabetes mellitus* therapiert werden. Heute kommt ausschließlich gentechnisch produziertes Insulin in der Medizin zur Anwendung. Die gentechnische Produktion von Insulin ermöglichte die Entdeckung von Insulin-Varianten mit spezifischen Eigenschaften, deren Einsatz eine bessere Abstimmung der Therapie auf den Patienten erlaubt.

Paul LANGERHANS entdeckte 1869 die nach ihm benannten Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse. 1889 fanden Oskar MINKOWSKI und Joseph von MERING heraus, dass die Entfernung der Bauchspeicheldrüse eines Hundes zu erhöhter Glucose-Konzentration im Urin führte, und prägten den Begriff *Diabetes mellitus*. 1901 etablierte Eugene Lindsay OPIE, dass das Vorhandensein der Langerhans'schen Inseln *Diabetes mellitus* verhinderte. Nicolae PAULESCU konnte 1926 zeigen, dass ein Hormon aus dem Pankreas den erhöhten Blutzuckerspiegel in Hunden senken konnte. Seine Erkenntnisse wurden weitgehend

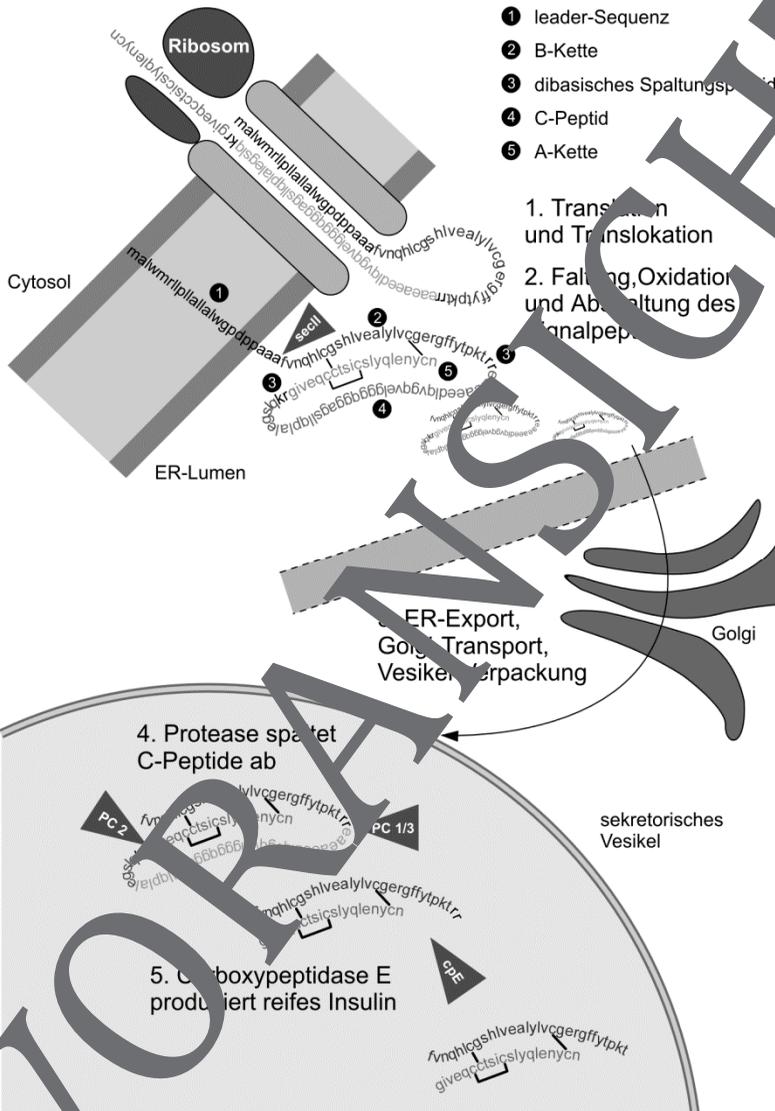


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Biosynthese des Insulins (nach "insulin path" Wikimedia Commons - CCBY-SA 4.0)

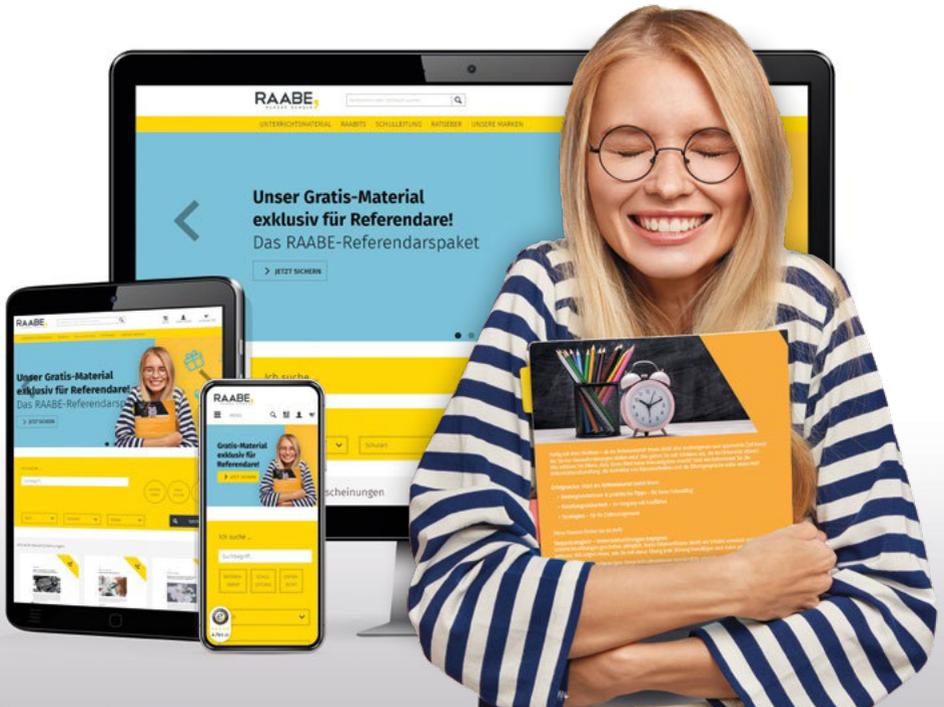
M 4b Insulin-Varianten

Die gentechnische Produktion von menschlichem Insulin (= Humaninsulin) ist ein gewaltiger Fortschritt gegenüber der vormaligen Extraktion von Schweine-Insulin und dessen Aufbereitung. Mit der gentechnischen Produktion von Insulin kann daran gegangen werden, das Insulin selbst zu verbessern. So besteht z. B. das Problem, dass sich bei der Injektion des Humaninsulins die Moleküle mit den im Plasma vorhandenen Zn^{2+} -Ionen zu einem schwer löslichen Hexamer-Komplex verbinden und damit inaktiv bleiben. Dieser Komplex löst sich nur langsam zu aktiven Monomeren und Dimeren, was dazu führt, dass der Diabetes-Patient bis zu zwei Stunden vor einer Nahrungsaufnahme eine Insulin-Injektion vornehmen muss und das Insulin noch lange nach der Mahlzeit im Blut vorhanden bleibt. Andererseits könnte ein lang wirkendes Insulin die Grundversorgung über den Tag überstellen (wodurch auch die weiteren physiologischen Wirkungen des Insulins, wie die Steuerung der Verarbeitung von Aminosäuren und freien Fettsäuren, geregelt würden) und der Patient müsste nur zur Hauptmahlzeit mit einem schnell wirkenden Insulin den Blutzuckerspiegel regulieren.

1996 wurden die ersten *Insulin-Varianten* auf den Markt gebracht. Der wechselseitige Austausch von Prolin und Lysin in Position 28 und 29 der B-Kette führte zu einem *schnell wirksamen Proin* (*Insulin Lispro®*). Wurde Prolin gegen Aspartat ausgetauscht, erhielt man das ebenso schnell wirksame *Insulin Aspartat®*. Beide Insulin-Varianten führen bereits nach 60 Minuten (statt 90 bis 120 Minuten beim Humaninsulin) zu maximalen Konzentrationen im Plasma. Außerdem ist der Konzentrationsabfall steiler als beim verabreichten Humaninsulin. Damit entsprechen die schnell wirksamen Insulin-Varianten eher den natürlichen Gegebenheiten.

Damit der basale Insulinbedarf der Gewebe den ganzen Tag zur Verfügung steht, benötigt ein Diabetiker *lang wirkende Insuline*. Verzögerte Wirksamkeit wurde durch die Verlängerung der B-Kette um zwei Arginin-Reste und den Austausch von Asparagin in Position 21 der A-Kette durch Glycin erreicht: *Insulin Glargin®*. Diese Insulin-Variante besitzt eine Wirkungsdauer von 20 bis 24 Stunden.

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