

A 1 Morbus Gaucher

Morbus Gaucher ist eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit, die zu einer Störung des Fettstoffwechsels führt. Verantwortlich ist eine Mutation, die zu einer Funktionsminderung des Enzyms β -Glucocerebrosidase führt. Dieses Enzym katalysiert die Spaltung von Glucocerebrosid in Glucose und das Lipid Ceramid. Durch den Defekt kommt es zu einer Anreicherung von Glucocerebrosid in verschiedenen Zellen, dies ist entscheidend für die in der Folge entstehenden Funktionsstörungen innerer Organe.

1. Die folgende Abbildung zeigt einen schematischen Ausschnitt des Proteinanteils eines Enzyms:

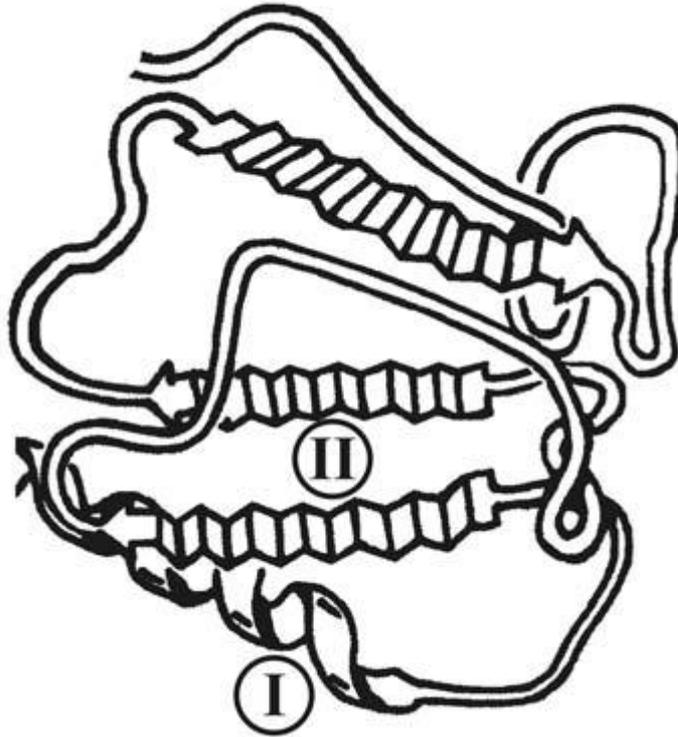


Abb.1: Schematischer Ausschnitt eines Enzymmoleküls

1.1. Nennen Sie die Grundbausteine von Proteinen und beschreiben Sie das Verknüpfungsprinzip dieser Bausteine in einem Protein! Benennen Sie die in Abb. 1 mit I und II gekennzeichneten räumlichen Strukturen und beschreiben Sie, wie diese stabilisiert werden! 5 BE

1.2. Beschreiben Sie die experimentelle Vorgehensweise, mit der ermittelt werden kann, wie die Geschwindigkeit der Spaltungsreaktion von der Glucocerebrosidkonzentration abhängt! Gehen Sie dabei auch auf die einzuhaltenden Reaktionsbedingungen ein! 5 BE

2. Mit verschiedenen Verfahren kann im Rahmen der genetischen Familienberatung das Risiko abgeschätzt werden, mit dem ein Kind phänotypisch gesunder Eltern an Morbus Gaucher erkranken könnte. Beschreiben Sie ein biochemisches Verfahren, mit dem die Genotypen der Eltern ermittelt werden können! Leiten Sie ausgehend von den möglichen Testergebnissen mithilfe von Stammbaumanalysen die Wahrscheinlichkeiten ab, mit denen ein Kind phänotypisch gesunder Eltern an der Gaucher-Krankheit leiden wird! 10 BE

3. Die folgende Abbildung zeigt stark vereinfacht den gestörten Stoffwechselweg beim Abbau eines Glycolipids (A) zu Ceramid (D) bei Morbus Gaucher:

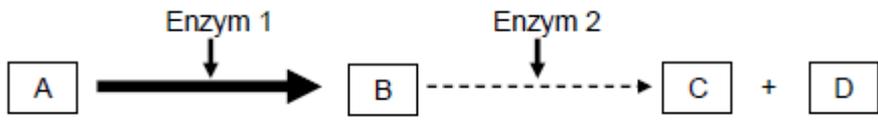


Abb. 2: Stoffwechselschema (A: Glycolipid, B: Glucocerebrosid, C: Glucose, D: Ceramid, Enzym 1: Glykosyltransferase, Enzym 2: veränderte β -Glucocerebrosidase)

3.1. In einer Versuchsreihe testeten Pharmakologen vier Substanzen auf ihre Wirksamkeit bei der Therapie von Morbus Gaucher. Dabei beobachteten sie folgendes:

	Enzym 1	Enzym 2
Substanz 1	wird gehemmt	keine Auswirkung
Substanz 2	keine Auswirkung	verstärkte Aktivität
Substanz 3	keine Auswirkung	verringerte Aktivität
Substanz 4	verstärkte Aktivität	keine Auswirkung

Beurteilen Sie die Substanzen 1-4 jeweils auf Ihre mögliche Eignung als Medikament gegen Morbus Gaucher! 6 BE

3.2. In der folgenden Abbildung sind die Molekülstrukturen des Glycolipids A und von Miglustat, einer der in 3.1 getesteten Substanzen, dargestellt:

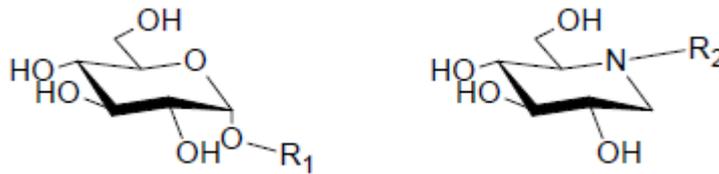


Abb. 3: Molekülstrukturen des Glycolipids A (links) und von Miglustat (rechts); R1 und R2 sind unpolare Lipidreste

Geben Sie begründet an, um welche der vier Substanzen aus 3.1 es sich bei Miglustat handelt! Zeichnen Sie ein Diagramm, das die Aktivität des beeinflussten Enzyms in Abhängigkeit von der Substratkonzentration in Ab- und Anwesenheit von Miglustat zeigt! 6 BE

4. Im Rahmen des Fettstoffwechsels werden Fettsäuren auch zur ATP-Bildung aerob abgebaut. Die Fettsäuren werden dabei zuerst vollständig zu aktivierter Essigsäure umgewandelt. Dabei werden pro Molekül aktivierter Essigsäure je ein Molekül FADH_2 und NADH/H^+ gebildet. Anschließend wird die aktivierte Essigsäure dem Citratzyklus zugeführt. Ermitteln Sie die Zahl der ATP-Moleküle, die beim vollständigen aeroben Abbau von einem Molekül Stearinsäure ($\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$) zu Kohlenstoffdioxid und Wasser gebildet werden! 8 BE