

## Resistenz gegen HIV

In den frühen 1990er Jahren zeigten verschiedene Untersuchungen, dass einige Menschen trotz wiederholten Kontaktes mit dem HI-Virus nicht zu Virus-Trägern wurden oder der Krankheitsverlauf trotz einer nachweisbaren Infektion deutlich langsamer als üblich ausfiel (Verzögerungen von mehreren Jahren wurden beobachtet). Erste Erklärungsversuche dieses Phänomens gab es wenige Jahre später, als Wissenschaftler wichtige Co-Rezeptor-Moleküle auf der Oberfläche der Wirtszellen entdeckten, die für die Anheftung des HIV an die Zelle und die Infektion der Zelle wichtig sind. Die Forscher vermuteten, dass die resistenten Personen eine ungewöhnliche Form des Co-Rezeptor-Moleküls besitzen könnten, die dem Virus den Eintritt in die Wirtszelle unmöglich macht. Ein solcher Rezeptor ist der Co-Rezeptor CCR5, der an der Immunantwort des Wirtes beteiligt ist (Dean & O'Brien, 1998).

Um ihre Hypothese zu testen, sequenzierten die Forscher die Gene, die für den Co-Rezeptor CCR5 codieren. Sie untersuchten Proben von über 700 HIV-infizierten Patienten, und verglichen diese mit den Sequenzen von über 700 gesunden Personen. Die Ergebnisse der Sequenzierung zeigten, dass sowohl bei Proben von einigen infizierten Patienten, deren Krankheitsverlauf nur sehr langsam fortschritt, wie auch bei einzelnen Proben der gesunden Personen Mutationen im CCR5-Gen auftraten (Samson et al., 1996).

## Aufgaben

1. In Material 1 finden Sie zwei Sequenzen, welche die Wissenschaftler untersucht haben. Vergleichen Sie die Sequenzen und stellen Sie fest,
  - a. wo die Veränderung liegt (kennzeichnen Sie diese in beiden Sequenzen) und
  - b. um welche Mutation es sich handelt.

Hinweis: Der Bereich, in dem die Mutation zu finden ist, ist farbig markiert. Beginnen Sie im markierten Bereich vorwärts zu vergleichen, markieren den Beginn der Mutation und vergleichen dann rückwärts vom Ende des markierten Bereichs ausgehend!

2. Welche Folgen hat eine solche Mutation für die anschließende Translation in der Proteinbiosynthese (Übersetzung in Aminosäuren)? Stellen Sie Vermutungen an!

---

---

---

---

3. Überprüfen Sie Ihre Vermutungen, indem Sie mithilfe der RNA-Codesonne (Hilfsmittel 1) die DNA-Sequenzen (aus dem unterstrichenen Bereich in Material 2) in Aminosäuren übersetzen. Worin unterscheiden sich die beiden resultierenden Proteine? Bedenken Sie, dass es sich in der Codesonne um RNA-Nukleotide handelt, in den vorliegenden Sequenzen jedoch um DNA-Nukleotide!

**Hinweis: Nutzung der RNA-Codesonne in der Aufgabe für die Translation von DNA**

Der DNA-Strang, der als Template (Matritze) für die Transkription dient, wird als „antisense-Strang“ bezeichnet. Er wird in 3'→5'-Richtung abgelesen. Die hieran durch Basenkomplementarität gebildete mRNA wird in 5'→3'-Richtung synthetisiert. Das entstehende RNA-Molekül wird als „Sense-Strang“ bezeichnet und entspricht in seiner Nukleotidsequenz [abgesehen vom Austausch des Thymidins (T) gegen Uridin / Uracil (U)] dem kodierenden Strang der DNA.

---

---

---

---

---

---

---

**Zusatzinformation:**

Das Gen für den Co-Rezeptor CCR5 liegt auf dem dritten menschlichen Chromosomenpaar und es gibt zwei Allele für diesen Genort. Sind diese Allele gleich, ist der Träger homozygot für dieses Allel; bestehen jedoch Unterschiede, wird der Träger als heterozygot für dieses Allel bezeichnet. Ist ein Mensch homozygot für das „normale“ Allel CCR5 (CCR5/CCR5), besitzt er keine Resistenz gegen AIDS; ist er heterozygot, besitzt er also ein normales Allel CCR5 und ein mutiertes Allel CCR5 $\Delta$ 32 (CCR5/CCR5 $\Delta$ 32), so wird der Krankheitsverlauf stark verzögert. Nur diejenigen Personen, die homozygot für das mutierte Allel sind (CCR5 $\Delta$ 32/ CCR5 $\Delta$ 32), sind tatsächlich resistent gegen eine Infektion mit HIV.

4. Erklären Sie, warum nur diejenigen Menschen, die homozygot für das mutierte Allel sind, resistent gegen eine HIV-Infektion sind, während die heterozygoten Träger der Mutation einen stark verzögerten Krankheitsverlauf aufweisen.

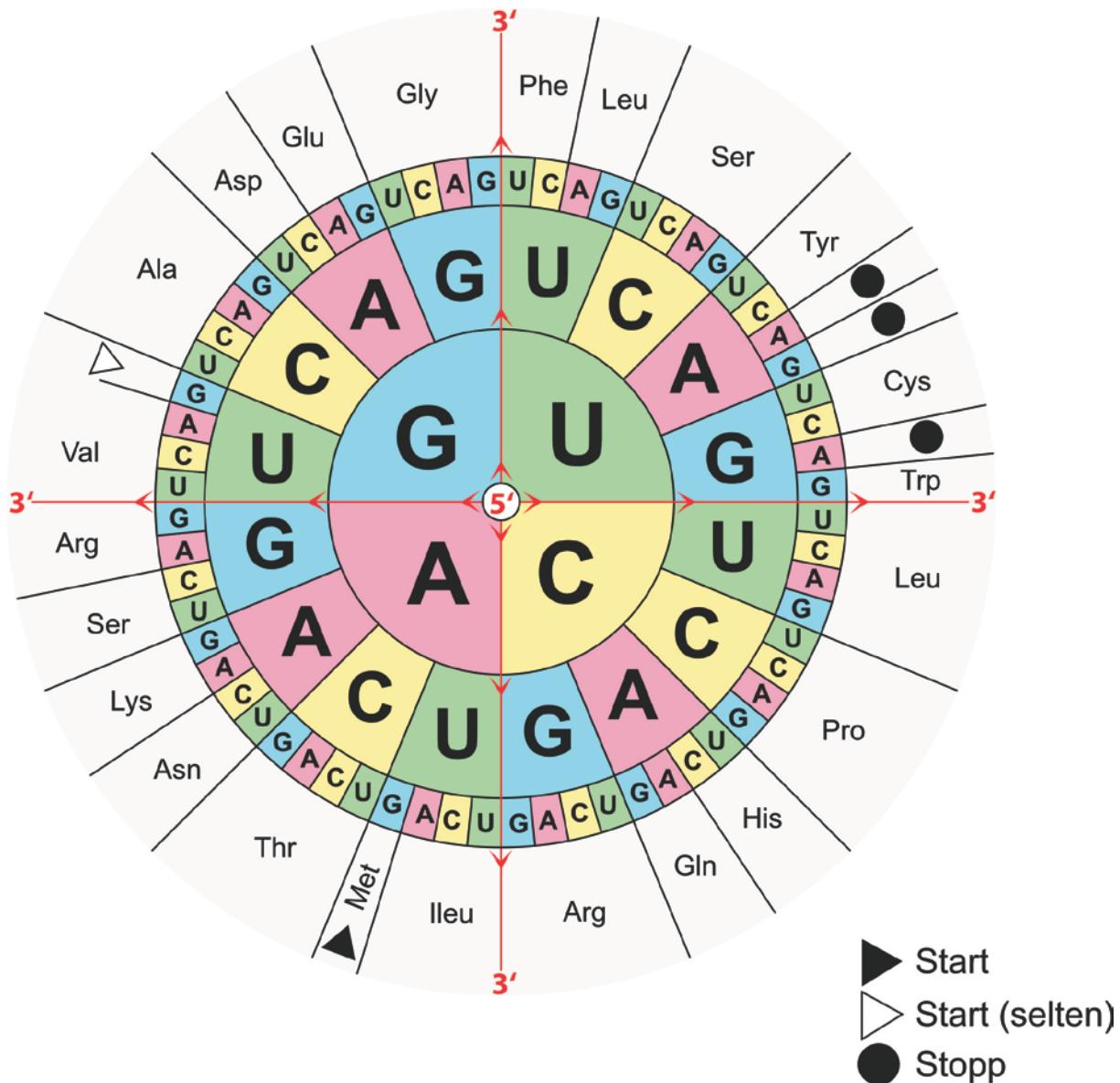
---

---

---

---

Hilfsmittel 1: Die (RNA-)Codesonne



Onie, 2007 ([www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))

Licensed by: Creative Commons Attribution ShareAlike 3.0  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode>)

**Standard'-Allel CCR5**
**Material 1**

<sup>5'</sup> **ATG** GATTATCAAGTGTCAAGTCCAATCTATGACATCAATTATTACATCGGAGCCCTGCCAAAAAATCAATGTGAAGCAAATCGCAGCCCGCCTCCTGC  
 CTCCGCTACTCACTGGTGTTCATCTTGGTTGTGGCAACATGCTGGTCATCCTCATCCTGATAAAACTGCAAAAGGCTGAAGAGCATGACTGACA  
 TCTACCTGCTCAACCTGGCCATCTGACCTGTTTCCCTCTTACTGTCCCCTCTGGGCTCACTATGCTGCCGCCAGTGGACTTGGAAATACAA  
 TGTGTCAACTCTTGACAGGGCTCTATTATAGGCTTCTCTGGAAATCTTCTCATCCTCCTGACAATCGATAGGTACCTGGCTGTCATGCT  
 GTGTTGCTTAAAAA GCCAGGACGGTCACCTTGGGTGGTACAAGTGTGATCACTGGTGGCTGTGTTGCGTCTCCAGGAATCATCT  
 TTACCAAGATCTCAAAAAGAAGGTCTT **CATTACACCTGCAGCTCTCATTTCATACAGTCAGTATCAATTCTGGAGAAT**  
**TTCCAGACATTAAGATAGTCATCTTGGGCTGGTCCCTGCCGCTGCTGTGTCATGGTCATCTGCTACTCGGG**  
**AATCCTAAAAACTCTGCTTCGGTGTGAAATGAGAAGAAGAGGCACAGGGCTGTGAGGCTTATCTT** CACCATCAT  
 GATTGTTATTTCTTCTGGCTCCCTACAACACTGTCCCTCTGAAACACCTCCAGGAATTCTTGGCCTGAATAATTGAGTAGCTAACAGG  
 TTGGACCAAGCTATGCAGGTGACAGAGACTCTGGGATGACGCACTGCTGCATCAACCCCATCATCTATGCCCTTGTGGGAGAAGTTCAGAAACTA  
 CCTCTTAGTCTTCTTCCAAAAGCACATTGCCAACCGCTCTGCAAATGCTGTTCTATTTCAGCAAGAGGCTCCGAGCGAGCAAGCTCAGTTACAC  
 CCGATCCACTGGGAGCAGGAAATCTGTGGGCTTG**TGA** <sup>3'</sup>

 Genbank Accessionnr.: AY463215.1 ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov))

**mutiertes Allel CCR5**

<sup>5'</sup> **ATG** GATTATCAAGTGTCAAGTCCAATCTATGACATCAATTATTACATCGGAGCCCTGCCAAAAAATCAATGTGAAGCAAATCGCAGCCCGCCTCCTGC  
 CTCCGCTACTCACTGGTGTTCATCTTGGTTGTGGCAACATGCTGGTCATCCTCATCCTGATAAAACTGCAAAAGGCTGAAGAGCATGACTGACA  
 TCTACCTGCTCAACCTGGCCATCTGACCTGTTTCCCTCTTACTGTCCCCTCTGGGCTCACTATGCTGCCGCCAGTGGACTTGGAAATACAA  
 TGTGTCAACTCTTGACAGGGCTCTATTATAGGCTTCTCTGGAAATCTTCTCATCCTCCTGACAATCGATAGGTACCTGGCTGTCATGCT  
 GTGTTGCTTAAAAGCCAGGACGGTCACCTTGGGTGGTACAAGTGTGATCACTGGTGGCTGTGTTGCGTCTCCAGGAATCATCT  
 TACCAAGATCTCAAAAAGAAGGTCTT **CATTACACCTGCAGCTCTCATTTCATACATTAAGATAGTCATCTTGGGCTG**  
**GTCCTGCCGCTGCTGTGATGGTCATCTGCTACTCGGGAAATCTCTAAAAACTCTGCTTCGGTGTGAAATGAG**  
**AAGAAGAGGCACAGGGCTGTGAGGCTTATCTT** CACCATCATGATTGTTATTTCTTCTGGCTCCCTACAACATTGTCCTTCTC  
 CTGAACACCTCCAGGAATTCTTGGCCTGAATAATTGAGTAGCTAACAGGTTGGACCAAGCTATGAGGTGACAGAGACTCTGGGATGACGCA  
 CTGCTGCATCAACCCCATCATCTATGCCCTTGTGGGGAGAAGTCAGAAACTACCTCTTAGTCTTCTCCAAAAGCACATTGCCAACAGCTCTGCAA  
 ATGCTGTTCTATTTCAGCAAGAGGCTCCGAGCGAGCAAGCTCAGTTACACCGATCCACTGGGAGCAGGAAATCTGTGGGCTTG**TGA** <sup>3'</sup>

 Genbank Accessionnr.: U66285.1 ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov))

## Evolution im Zeitraffer – Resistenz gegen HIV (Aufgaben)

**Standard<sup>r</sup>-Allel CCR5**
**Material 2**

5' **ATG**GATTATCAAGTGTCAAGTCCAATCTATGACATCAATTATTACATCGGAGCCCTGCCAAAAAATCAATGTGAAGCAAATCGCAGCCCCCCTCCTGC  
 CTCCGCTACTCACTGGTGTTCATCTTGGTTTGCGGCAACATGCTGGTCATCCTCATCCTGATAAAACTGCAAAAGGCTGAAGAGCATGACTGACA  
 TCTACCTGCTCAACCTGGCCATCTGACCTGTTTCCCTTACTGTCCCCCTCTGGGCTCACTATGCTGCCGCCAGTGGGACTTGGAAATACAA  
 TGTGTCAACTCTTGACAGGGCTCTATTATAGGCTTCTCTGGAAATCTTCTTCATCATCCTCCTGACAATCGATAGGTACCTGGCTGCGTCCATGCT  
 GTGTTGCTTAAAAGCCAGGACGGTCACCTTGGGGTGGTACAAGTGTGATCACTGGGTGGCTGTGTTGCGTCTCCAGGAATCATCT  
 TTACAGATCTAAAAAGAAGGTCTT **CAT TAC ACC TGC AGC TCT CAT TTT CCA TAC AGT CAG TAT CAA TTC TGG AAG AAT TTC**  
 ——————  
 CAG ACA TTA AAG ATA GTC ATC TTG GGG CTG GTC CTG CCG CTG CTT GTC ATG GTC ATC TGC TAC TCG GGA ATC CTA AAA  
 ——————  
 ACT CTG CTT CGG TGT CGA AAT GAG AAG AAG AGG CAC AGG GCT GTG AGG CTTATCTT CACCATCATGATTGTTATTTCTCTTCTGG  
 ——————  
 GCTCCCTACAACACTGTCCTTCCTGAACACCCCTCCAGGAATTCTTGGCCTGAATAATTGCAGTAGCTCAACAGGTTGGACCAAGCTATGCAGGTG  
 ACAGAGACTCTGGGATGACGCACTGTCATCAACCCCATCATCTATGCCTTGTGCGGGAGAAGTTCAGAAACTACCTCTTAGTCTTCTCCAAAAG  
 CACATTGCAAACGCTCTGCAAATGCTGTTCTATTTCAGCAAGAGGGCTCCCGAGCAGCAAGCTCAGTTACACCCGATCCACTGGGGAGCAGGA  
 AAATCTGTGGGCTTG**TGA** 3'

 Genbank Accessionnr.: AY463215.1 ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov))

**mutiertes Allel CCR5**

5' **ATG**GATTATCAAGTGTCAAGTCCAATCTATGACATCAATTATTACATCGGAGCCCTGCCAAAAAATCAATGTGAAGCAAATCGCAGCCCCCCTCCTGC  
 CTCCGCTACTCACTGGTGTTCATCTTGGTTTGCGGCAACATGCTGGTCATCCTCATCCTGATAAAACTGCAAAAGGCTGAAGAGCATGACTGACA  
 TCTACCTGCTCAACCTGGCCATCTGACCTGTTTCCCTTACTGTCCCCCTCTGGGCTCACTATGCTGCCGCCAGTGGGACTTGGAAATACAA  
 TGTGTCAACTCTTGACAGGGCTCTATTATAGGCTTCTCTGGAAATCTTCTTCATCATCCTCCTGACAATCGATAGGTACCTGGCTGCGTCCATGCT  
 GTGTTGCTTAAAAGCCAGGACGGTCACCTTGGGGTGGTACAAGTGTGATCACTGGGTGGCTGTGTTGCGTCTCCAGGAATCATCTT  
 TTACAGATCTAAAAAGAAGGTCTT **CAT TAC ACC TGC AGC TCT CAT TTT CCA TAC ATT AAA GAT AGT CAT CTT GGG GCT GGT CCT**  
 ——————  
 GCC GCT GCT TGT CAT GGT CAT CTG CTA CTC GGG AAT CCT AAA AAC TCT GCT TCG GTG TCG AAA TGA GAA GAA GAG GCA  
 ——————  
 CAG GGC TGT GAG GCT TATCTT CACCATCATGATTGTTATTTCTCTGGCTCCCTACAACATTGTCCTCTGCACACCTCCAGGAATTG  
 ——————  
 TTTGGCCTGAATAATTGCAGTAGCTAACAGGTTGGACCAAGCTATGCAGGTGACAGAGACTCTTGGGATGACGCAGTGCATCAACCCCATCATC  
 TATGCCTTGTGCGGGAGAAGTTCAGAAACTACCTCTTAGTCTCTCCAAAAGCACATTGCCAAACGCTCTGCAAATGCTGTTCTATTTCAGCAAG  
 AGGCTCCCGAGCGAGCAAGCTCAGTTACACCOGATCCACTGGGAGCAGGAAATATCTGTGGGCTTG**TGA** 3'

 Genbank Accessionnr.: U66285.1 ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov))

## Lösungsvorschläge

### 1a.

Standard-Allel CCR5 (markierter Bereich, Material 1):

CATTACACCTGCAGCTCTCATTTCATACA **GTCAGTATCAATTCTGGAAGAATTCCAGA**  
**CATTAAGATAGTCATCTGGGCTGGCCTGCCGTGCTTGT**CATGGTCATCTGCTACTC  
GGGAATCCTAAAAACTCTGCTCGGTGTCGAAATGAGAAGAAGAGGCACAGGGCTGTGA  
GGCTTATCTT

Mutiertes Allel CCR5 (markierter Bereich, Material 1):

CATTACACCTGCAGCTCTCATTTCATACA – **32 Basen fehlen** – TTAAAGATAGTC  
ATCTTGGGCTGGCCTGCCGTGCTTGT  
CATGGTCATCTGCTACTCGGAATCCTAAAA  
ACTCTGCTTCGGTGTGAAATGAGAAGAAGAGGCACAGGGCTGTGAGGCTTATCTT

### 1b. Deletion

### 2.

- Leserasterverschiebung und damit andere Aminosäuresequenz (Primärstruktur) und dementsprechend andere Sekundär- und Tertiärstruktur des Proteins
- Leserasterverschiebung und damit verfrühtes Entstehen eines Stopp-Codons, so dass das Protein deutlich verkürzt wird.
- keine Leserasterverschiebung, Anzahl der deletierten Basen ein Vielfaches von 3.

### 3.

Durch die Mutation entsteht eine Leserasterverschiebung. Die Aminosäure-Sequenz wird dadurch verändert und es kommt zu einem verfrühten Entstehen eines Stopp-Codons. Das Protein wird deutlich kürzer und damit fehlen dem CCR5-Rezeptor 3 Transmembranabschnitte, die für die Anheftung des Virus notwendig wären (siehe „Illustration der Veränderung“).

Standard-Allel (markierter Bereich, unterstrichen, Material 2): ... His, Tyr, Thr, Cys, Ser, Ser, His, Phe, Pro, Tyr, Ser, Gln, Tyr, Gln, Phe, Trp, Lys, Asn, Phe, Gln, Thr, Leu, Lys, Ile, Val, Ile, Leu, Gly, Leu, Val, Leu, Pro, Leu, Leu, Val, Met, Val, Ile, Cys, Tyr, Ser, Gly, Ile, Leu, Lys, Thr, Leu, Leu, Arg, Cys, Arg, Asn, Glu, Lys, Arg, His, Arg, Ala, Val, ...

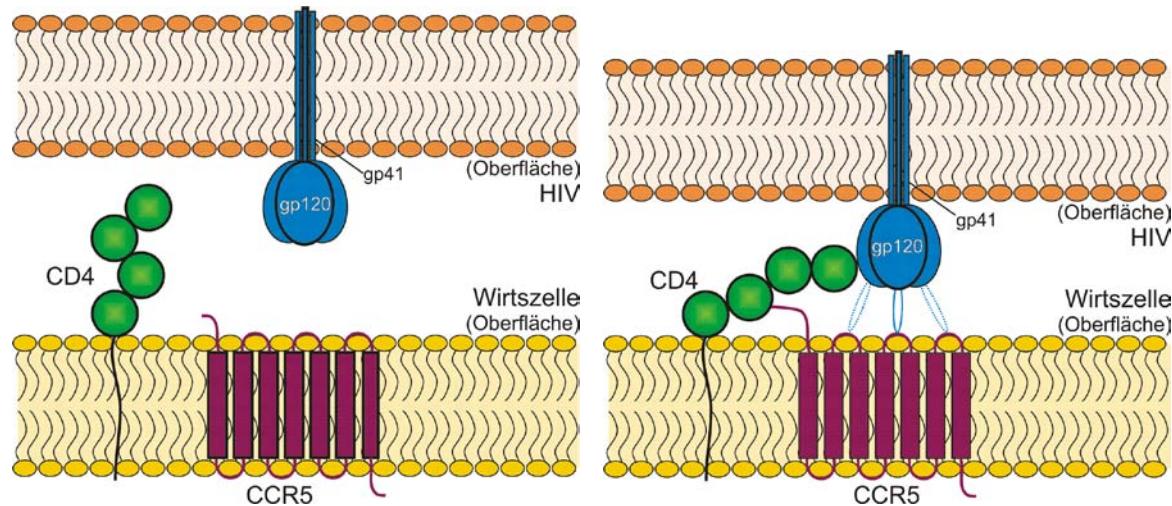
Mutiertes Allel (markierter Bereich, unterstrichen, Material 2): ... His, Tyr, Thr, Cys, Ser, Ser, His, Phe, Pro, Tyr, Ile, Lys, Asp, Ser, His, Leu, Gly, Ala, Gly, Pro, Ala, Ala, Ala, Cys, His, Gly, His, Leu, Leu, Leu, Gly, Asn, Pro, Lys, Asn, Ser, Ala, Ser, Val, Ser, Lys, STOP

### 4.

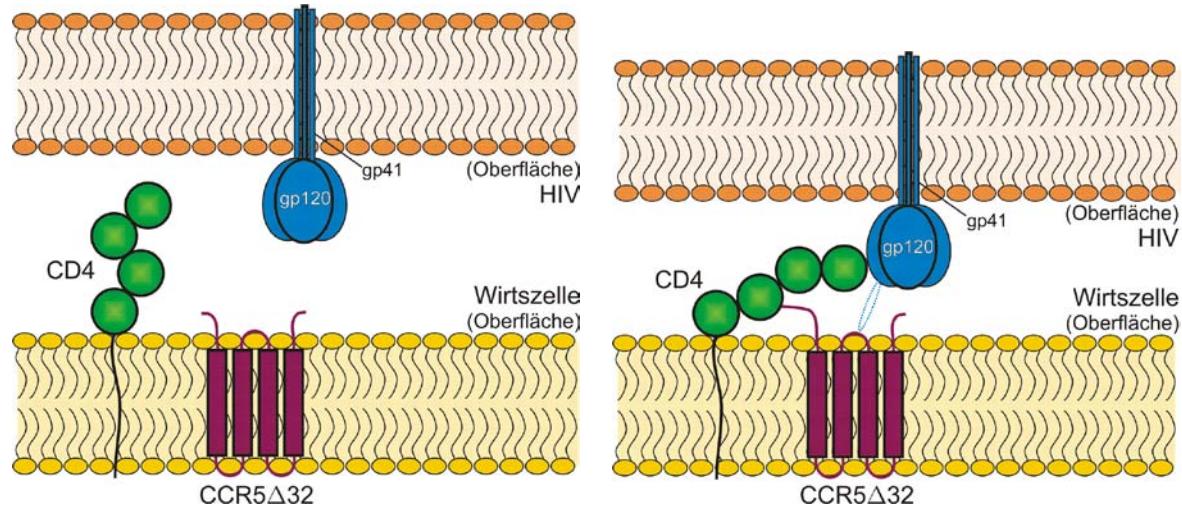
Bei homozygoten Trägern der Mutation wird der Rezeptor ausschließlich in stark abgewandelter Form exprimiert, HIV kann die Zelle nicht infizieren. Bei heterozygoten Trägern der Mutation wird der funktionsfähige Rezeptor in stark verringertem Maß exprimiert und somit schreitet die HIV-Infektion deutlich verlangsamt voran.

### Illustration der Veränderung:

#### Intakter Co-Rezeptor CCR5 und Anheftung des HIV



#### Mutierter Co-Rezeptor CCR5Δ32 und Anheftung des HIV



Durch den vorzeitigen Abbruch der Proteinbiosynthese fehlen dem mutierten Protein die letzten drei Transmembran-Segmente. Dadurch kann eine Anheftung des HI-Virus nicht mehr vollständig erfolgen, eine Membranverschmelzung wird nicht mehr initiiert.

**Literatur & links:**

Dean, M. and S. O'Brien (1998). "Die Suche nach Resistenz-Genen gegen AIDS." Spektrum der Wissenschaft 2: 38-45.

Samson, M., F. Libert, et al. (1996). "Resistance to HIV-1 infections in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene." Nature **382**: 722-725.

HIV: the ultimate evolver ([www.evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/\\_0\\_0/medicine\\_04](http://www.evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/_0_0/medicine_04))  
(letzter Zugriff: Juli 2009)

Ghost of epidemic past ([www.evolution.berkeley.edu/evolibrary/news/081001\\_hivmalaria](http://www.evolution.berkeley.edu/evolibrary/news/081001_hivmalaria))  
(letzter Zugriff: Juli 2009)

HIV immunity ([www.pbs.org/wgbh/evolution/library/10/4/l\\_104\\_06.html](http://www.pbs.org/wgbh/evolution/library/10/4/l_104_06.html)) (letzter Zugriff:  
Juli 2009)