

**Dimitri Tränkner: Molekulare Ursachen einer seltenen Form stationärer Farbenblindheit.  
2002**

Die genetische Analyse von Patienten mit autosomal rezessiv vererbter Achromatopsie führte zur Identifikation von Mutationen, die als Ursache der Krankheit in Frage kommen. Die meisten dieser Mutationen wurden in den Genen identifiziert, die für die CNGA3- und die CNGB3-Untereinheit des CNG- Kanals in retinalen Zapfen kodieren (Wissinger et al., Am. J. Hum. Genet. 69: 722-737, 2001). Bei zwei Geschwistern, die unter inkompletter Achromatopsie leiden, wurden jeweils zwei verschiedene mutierte CNGA3- Allele identifiziert. Eine Mutation führt zum Austausch von Threonin zu Arginin in der Schleife zwischen den transmembranalen Segmenten S2 und S3 (A3T224R), die andere Mutation zum Austausch von Threonin zu Serin im Porenbereich (A3T369S) von CNGA3. Psychophysische Messungen ergaben, dass das Zapfen-Sehsystem der Geschwister durch eine geringere Sensitivität charakterisiert ist. Im Flimmer-ERG wurden Hinweise auf eine gestörte synaptische Transmission von retinalen Zapfen auf nachgeschaltete Nervenzellen gefunden. Die heterologe Expression der mutierten CNGA3-Untereinheiten in HEK293- Zellen ergab, dass nur A3T369S funktionelle CNG-Kanäle bildet. Im Vergleich zum Wildtyp-Protein (A3) besitzt A3T369S 1) höhere Einzelkanal- Leitfähigkeit, 2) geringere apparente Affinität der Kanalpore für extrazelluläres Ca<sup>2+</sup>, 3) verändertes Schaltverhalten und 4) stark verringerte Liganden-Sensitivität. Überraschenderweise bilden sich nach Koexpression von A3T369S oder A3 mit CNGB3 (B3) Kanäle mit beinahe identischen Eigenschaften: Leitfähigkeit, Schaltverhalten und Liganden-Sensitivität von A3T369S/B3 und A3/B3 sind nicht voneinander unterscheidbar. Lediglich die apparente Affinität für Ca<sup>2+</sup> ist bei A3T369S/B3 geringer. Die geringere Ca<sup>2+</sup>-Affinität liefert Erklärungsmöglichkeiten für den klinischen Phänotyp der Geschwister und macht den Zusammenhang zwischen den mutierten CNGA3-Allelen und der inkompletten Achromatopsie plausibel.

---

Genetic analysis of patients suffering from autosomal recessively inherited achromatopsia revealed candidate mutations that might cause the disease. Most of these mutations are positioned in the genes coding for the subunits CNGA3 and CNGB3 of the cyclic nucleotide-gated (CNG) channel present in cone photoreceptors (Wissinger et al., Am. J. Hum. Genet. 69: 722-737, 2001). Two siblings suffering from incomplete achromatopsia carry two mutated CNGA3 alleles, respectively. One mutation leads to a substitution of Thr to Arg in the S2-S3-linker (A3T224R), the other mutation leads to a substitution of Thr to Ser in the pore region (A3T369S) of CNGA3. Psychophysical measurements revealed, that the cone photoreceptor system of the siblings is characterized by reduced sensitivity. Electroretinographic measurements indicate a perturbed synaptic transmission from cone photoreceptors to secondary neurons. Heterologous expression of the mutant channel subunits in HEK293 cells revealed that only A3T369S forms functional channels. Compared to the wildtype protein (A3), A3T369S displayed 1) increased single-channel conductance, 2) reduced apparent affinity of the pore for extracellular Ca<sup>2+</sup>, 3) altered gating and 4) substantially reduced ligand sensitivity. Surprisingly, co-expression of the A3 or A3T369S with CNGB3 (B3) leads to channels with almost similar functional properties: conductance, gating behaviour and ligand sensitivity of A3/B3 and A3T369S/B3 are indistinguishable. However, the apparent affinity for extracellular Ca<sup>2+</sup> remained smaller for A3T369S/B3. It is plausible, that the changed Ca<sup>2+</sup> affinity is responsible for the diseased state of the achromatic siblings.