

2 Genetik

EINLEITUNG

Im vorhergehenden Abschnitt haben wir einen Einblick in den Zellaufbau erhalten. Wir haben dabei erkannt, daß die Zelle eine Art biologische Fabrik darstellt und bei unserer Werkbesichtigung durch das Elektronenmikroskop auch einiges über den Fabrikationsablauf in den einzelnen Werkhallen, sprich Organellen, erfahren. Wir wollen nun versuchen, eine Dimension tiefer zu gehen und uns die Maschinen dieser Fabrik, ihre Steuerung und ihre Produkte näher betrachten. Die molekularbiologische Forschung unserer Zeit erschloß gerade auf diesem Gebiet spannende Zusammenhänge, die unser Verständnis für die Biologie der Zelle beträchtlich vertieften.

2.1 Organisation und Funktion von Genen

2.1.1 Möglichkeiten von Genen

Es wurde schon erwähnt, daß Chromosomen aus Desoxyribonukleinsäure (DNA), Histonen (basischen Proteinen) und nicht-basischen Proteinen bestehen. Auch wurde die DNA bereits als Träger der genetischen Information postuliert. Wir haben nun diese Behauptung mit experimentellen Daten zu belegen.

Seit fast 100 Jahren ist bekannt, daß die Erbinformation in den Chromosomen lokalisiert ist. Jedoch hielt man viele Jahrzehnte hindurch Proteine für die Träger der Erbinformation. Experimente von Avery und seinen Mitarbeitern lieferten aber 1944 den zweifelsfreien Beweis für die DNA als Träger der genetischen Information und leiteten damit die Epoche der molekularen Genetik ein.

Die Arbeiten von Avery gründeten sich auf ein Experiment, das von Griffith bereits 1928 durchgeführt worden war und das, wie sich später zeig-

te, schon den eigentlichen Beweis für die Behauptung, das genetische Material bestehe aus Desoxyribonukleinsäure, erbracht hatte. Die Befunde konnten jedoch erst 1944 richtig gedeutet werden. Griffith arbeitete mit zwei Stämmen von Pneumokokken (das sind Bakterien, die zu den Erregern

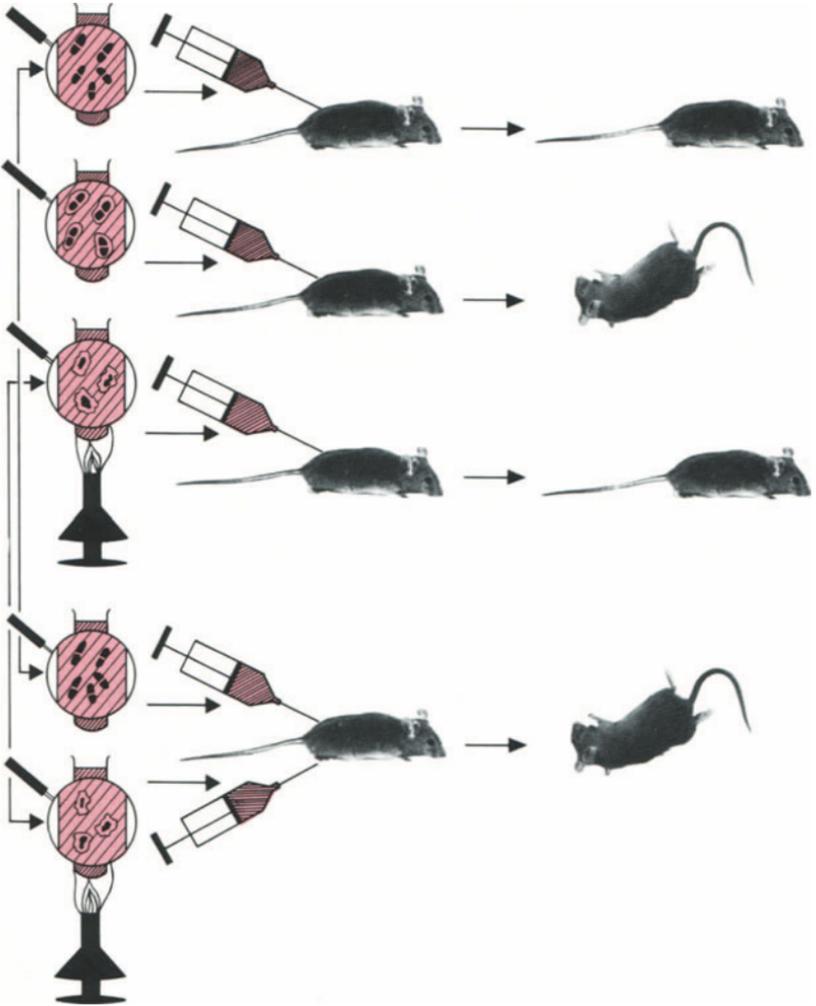


Abb. 2.1. Versuche von Griffith, die zur Entdeckung der bakteriellen Transformation führten und den Kernbeweis für die DNA als Träger der genetischen Information lieferten

der Lungenentzündung zählen), einem krankheitserregenden (virulenten) S-Stamm, der sich durch Umhüllung mit einer Polysaccharidkapsel auszeichnet, und einem R-Stamm, der durch Mutation die Fähigkeit zur schützenden Kapselbildung verloren hat und infolgedessen nicht virulent ist (Abb. 2.1). Er injizierte Mäusen den nicht virulenten R-Stamm zusammen mit hitzegetöteten und damit ebenfalls nicht mehr virulenten S-Zellen. Zu seiner Überraschung starben die Versuchsmäuse an Infektionen, die durch virulente S-Zellen verursacht wurden. Offenbar waren die toten Zellen in der Lage gewesen, die Eigenschaft, Kapseln zu bilden, auf die lebenden, nicht virulenten R-Zellen zu **transformieren** und sie damit zu virulenten S-Zellen umzuformen.

Avery und seine Mitarbeiter stellten nun, aufbauend auf den Befunden von Griffith, gereinigte Bakterienextrakte her und erkannten durch chemische Analysen, daß die transformierende Substanz DNA ist. Weiter stellten sie fest, daß Agentien, wie z. B. DNase (ein DNA abbauendes Enzym), die Transformationsfähigkeit der DNA zerstören. Proteinschädigende Agentien blieben dagegen ohne Einfluß. Die DNA übertrug also in den Experimenten von Griffith die Fähigkeit, Kapseln zu bilden, von dem virulenten Donatorstamm auf den nicht virulenten Akzeptorstamm. Damit war der Beweis für die DNA als Träger der genetischen Information geliefert.

Außer Desoxyribonukleinsäure kann auch Ribonukleinsäure (RNA) als Träger der genetischen Information dienen. So enthalten viele pflanzen- und tierpathogene Viren keine DNA, sondern ausschließlich RNA.

Nukleinsäuren sind Moleküle mit Molekulargewichten in der Größenordnung von Millionen. Durch Nukleinsäure spaltende Enzyme (**Nukleasen**) lassen sich diese Makromoleküle in Untereinheiten spalten, deren Molekulargewicht etwa 350 beträgt. Man bezeichnet diese monomeren Untereinheiten der Nukleinsäuren als **Nukleotide**.

! Ein einzelnes Nukleotid besteht aus:

- einer spezifischen stickstoffhaltigen Base,
- einer Pentose,
- einer Orthophosphatgruppe.

Die Verbindung Base-Pentose wird als **Nukleosid** bezeichnet (Abb.2.2). Nukleoside entstehen durch formale Wasserabspaltung an der Hydroxylgruppe am C-Atom 1' einer Pentose und an einer NH-Gruppe einer Base durch eine **N-glykosidische C-N-Bindung** (Abb.2.6).

RNA und DNA unterscheiden sich in ihren Pentosen. RNA-Nukleotide enthalten eine **Ribose**, DNA-Nukleotide eine **2'-Desoxyribose** (Abb.2.3).

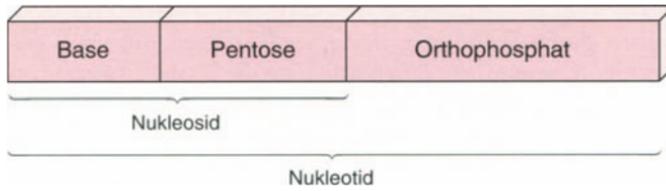


Abb. 2.2. Schema zum Aufbau und zur Nomenklatur eines Nucleotids

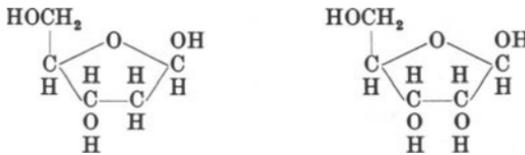


Abb. 2.3. 2'-Desoxyribose der DNA und Ribose der RNA

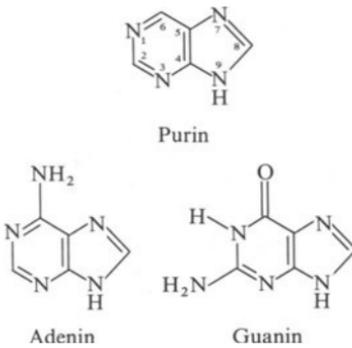


Abb. 2.4. Purinbasen

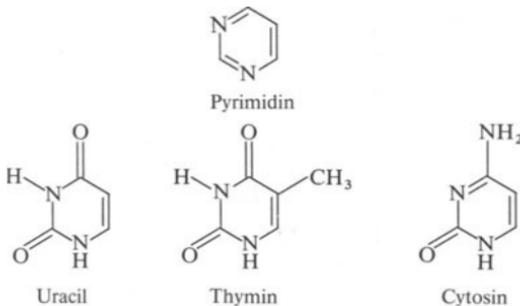


Abb. 2.5. Pyrimidinbasen

Bei DNA und RNA finden sich je 4 stickstoffhaltige Basen, und zwar je 2 **Purin**- und 2 **Pyrimidin-Abkömmlinge** (Abb. 2.4 und 2.5).

Wie Abb. 2.5 zeigt, gibt es (von seltenen Basen abgesehen, auf die hier nicht eingegangen werden soll) in Nucleinsäuren 3 verschiedene Pyrimidinbasen. Die Base **Thymin** kommt nur in DNA vor, die Base **Uracil** nur in RNA.

| | | |
|---|-----------------------------|-------------------|
| ! | Purine | Pyrimidine |
| | <i>DNA</i> : Guanin, Adenin | Cytosin, Thymin |
| | <i>RNA</i> : Guanin, Adenin | Cytosin, Uracil |

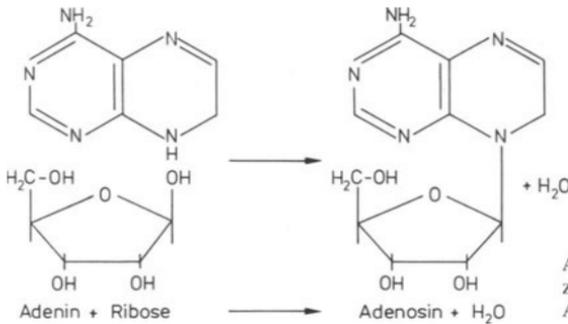


Abb. 2.6. Zusammensetzung von Adenosin aus Adenin und Ribose

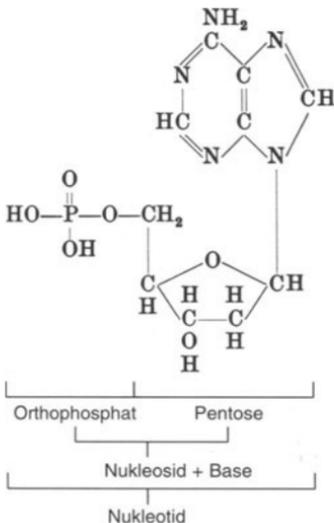


Abb. 2.7. DNA-Nucleotid (hier Adenin als Base)



Abb. 2.8. Schematischer Ausschnitt aus einem Polynukleotidstrang. (Nach Bresch, C., Hausmann, R.: Klassische und molekulare Genetik, 3. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer 1972)

Übersicht 2.1. Biologische Aufgaben des Erbmaterials

| | |
|---------------------|--|
| Replikation: | Präzise Replikation während der Zellverdoppelung |
| Speicherung: | Speicherung der gesamten notwendigen biologischen Funktion |
| Weitergabe: | Weitergabe der Information an die Zelle |
| Stabilität: | Aufrechterhaltung der Strukturstabilität um Erbänderungen (Mutationen) zu minimieren |

Chemische und physiko-chemische Daten zeigen, daß Nucleinsäuren aus langen und unverzweigten Fadenmolekülen bestehen. Hierbei sind die einzelnen Mononukleotide durch Phosphodiesterbindungen zwischen C-3' und C-5' der Pentosen miteinander verknüpft. Die Moleküle besitzen also wegen der 3'-5'-Bindungen zwischen Zucker und Phosphat einen Richtungssinn.

Nucleinsäuren bestehen also aus vielen Bausteinen, den Nucleotiden (Abb. 2.7 und 2.8). Ein Nucleotid setzt sich aus einer stickstoffhaltigen Base, einer Pentose und einer Orthophosphatgruppe zusammen. DNA enthält die Basen *Adenin (A)*, *Guanin (G)*, *Cytosin (C)* und *Thymin (T)* und als Pentose eine Desoxyribose. Bestimmte Typen RNA enthalten in der Regel statt der Base Thymin *Uracil (U)* und eine Ribose statt Desoxyribose (Übersicht 2.1).

DNA-Struktur

Kristallographische Untersuchungen (Beugung von Röntgenstrahlen) zeigen, daß die DNA eine Schraubenstruktur besitzt. Weiter läßt sich aus den Daten für Durchmesser und Ganghöhe der Schraube einerseits und für Masse und Länge des Moleküls andererseits belegen, daß es sich um eine Doppelschraube (*Doppelhelix*) handeln muß.

Chargaff entdeckte (1950–1953) eine allgemeine Gesetzmäßigkeit für DNA verschiedenster Herkunft:

! Das molekulare Verhältnis von Adenin zu Thymin und von Guanin zu Cytosin beträgt stets 1:1.

NATURE

No. 4356 April 25, 1955

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A structure for Deoxyribose Nucleic Acid

We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chain together. The vertical line marks the fibre axis.

There is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z -direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z -co-ordinates. One of the

pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{3,4} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{5,6} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on inter-atomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. Watson
F. H. C. Crick

Medical Research Council Unit for the Study of the Molecular Structure of Biological Systems, Cavendish Laboratory, Cambridge, April 2.

¹Pauling, L., and Corey, R. B., *Nature*, 171, 346 (1953); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, 39, 84 (1953).

²Furberg, S., *Acta Chem. Scand.*, 6, 634 (1952).

³Chargaff, E., for references see Zamenhof, S., Brawerman, G., and Chargaff, E., *Biochim. et Biophys. Acta*, 9, 402 (1952).

⁴Wyatt, G. R., *J. Gen. Physiol.*, 36, 201 (1952).

⁵Asbury, W. T., *Symp. Soc. Exp. Biol. 1, Nucleic Acid*, 66 (Camb. Univ. Press, 1947).

⁶Wilkins, M. H. F., and Randall, J. T., *Biochim. et Biophys. Acta*, 10, 192 (1953).

Abb. 2.9. Molekulare Struktur der Nukleinsäure. Reproduktion der Originalpublikation. Nature 1953, Vol. 171, No. 4356, pp 737-738

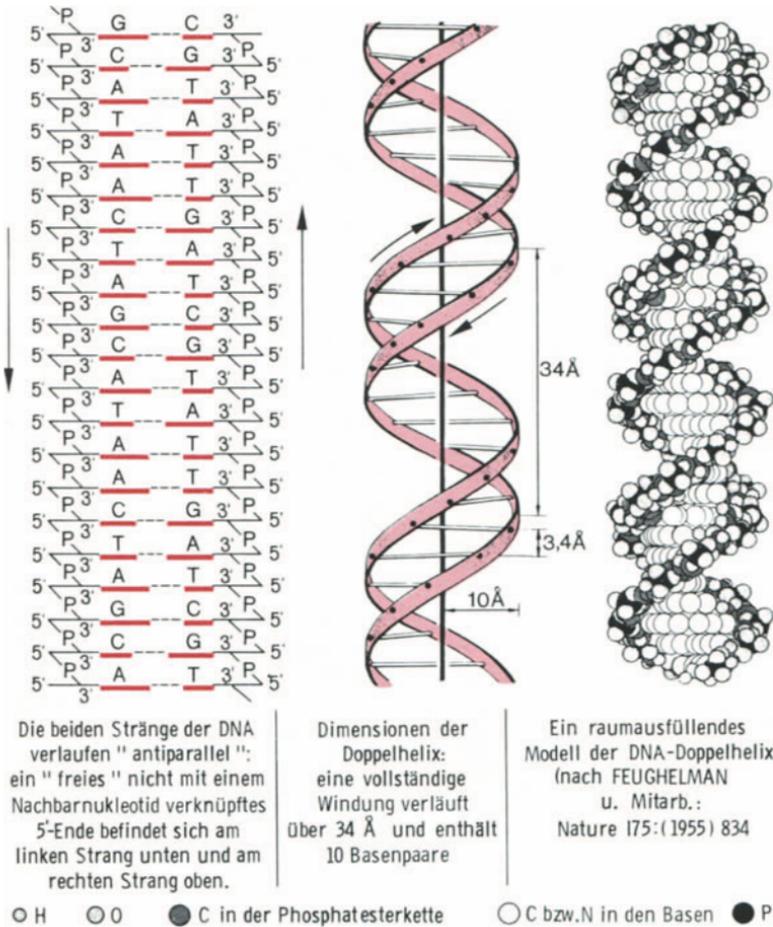


Abb. 2.10. Struktur der DNA. (Nach Knippers, R. et al.: Molekulare Genetik, 5. Aufl. Stuttgart New York: Thieme 1990)

Auf diesen hier nur kurz angedeuteten Befunden basiert im wesentlichen das 1953 von Watson und Crick aufgestellte und später in Einzelheiten von Wilkins verbesserte DNA-Strukturmodell. 1962 teilten sich diese 3 Wissenschaftler den Nobelpreis für Physiologie und Medizin für ihre Forschung zur molekularen Struktur der DNA (Abb. 2.9). Danach besteht das DNA-Molekül aus zwei Polynukleotid-Strängen, die eine gegenläufige Polarität besitzen

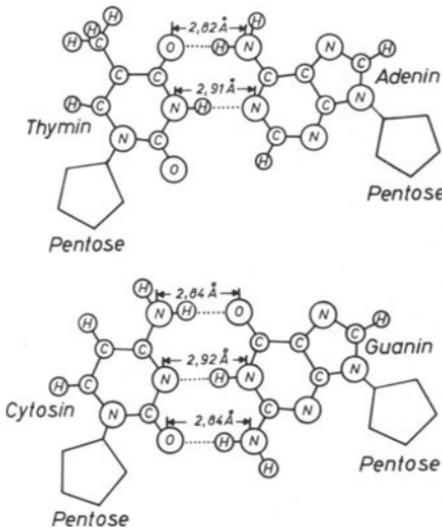


Abb. 2.11. Die Paarung komplementärer Basen durch zwei bzw. drei Wasserstoffbrücken

und zu einer Doppelschraube umeinander gewunden sind. Dabei bilden jeweils zwei sich gegenüberliegende, zueinander komplementäre und senkrecht zur Halbachse stehende Basen mit ihren Nebervalenzen Wasserstoffbrücken. Es paart Adenin stets mit Thymin und Guanin stets mit Cytosin.

Der Drehsinn der Spirale bildet eine Rechtsschraube. Die Windungen weisen dabei eine breite und eine schmale Rinne auf. Der Abstand zwischen den aufgestockten Basen beträgt 3,4 Å. Nach jeweils 10 Basenpaaren, als 34 Å, ist eine volle Umdrehung erreicht. Die gegenläufige Polarität bedeutet, daß in einem Polynukleotidstrang die Sequenz C-3'-Phosphat-C-5' ansteigend, in dem anderen abfallend verläuft. Die Stabilität

Übersicht 2.2. Der strukturelle Aufbau der DNA

| | |
|----------------------|---|
| Doppelhelix: | 2 Polynukleotidstränge sind zu einer Doppelschraube (Doppelhelix) umeinandergewunden |
| Polarität: | Die Stränge besitzen eine gegenläufige Polarität |
| Basenpaarung: | Es besteht eine spezifische Basenpaarung: A = T und G ≡ C |
| Drehsinn: | Der Drehsinn ist aufsteigend gegen den Uhrzeigersinn, eine volle Umdrehung ist nach 10 Basenpaaren erreicht |
| Stabilität: | Hydrophobe Bindungen beieinanderliegender Basen schaffen den Zusammenhalt |

der Helix beruht auf Stapelkräften, die zwischen den hydrophoben Seiten eng beieinanderliegender Basen auftreten, nicht, wie man annehmen könnte, auf den Wasserstoffbrücken komplementärer Basen (Abb. 2.10 und 2.11, Übersicht 2.2).

Replikation der DNA.

Der Vermehrungsmechanismus von DNA wird als Replikation bezeichnet. Die große biologische Bedeutung dieses Vorganges liegt darin, daß dadurch die Information des elterlichen Erbgutes (*Genoms*) auf die Nachfolgeneration übertragen wird. Das Watson- und Crick-Modell der DNA besitzt gerade bezüglich der Replikation einen großen Vorteil. Durch die Komplementarität der Basen ist nämlich die Information im DNA-Molekül doppelt und in jedem Polynukleotidstrang einmal vorhanden. Grundsätzlich ist die Information eines Stranges ausreichend, um die Basensequenz des anderen zweifelsfrei an-

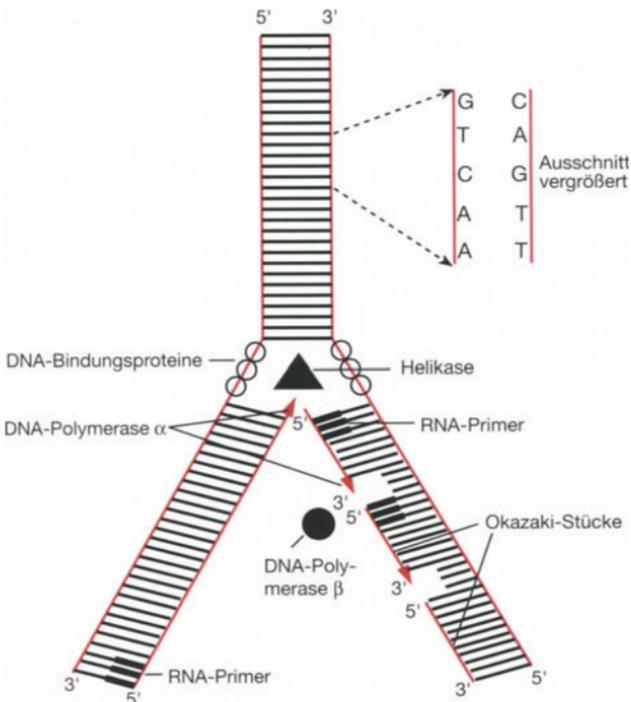


Abb. 2.12. Replikationsmodell der DNA

zugeben. Wie viele Befunde zeigen, öffnet sich das DNA-Molekül nach der Art eines Reißverschlusses. Mehrere Enzyme sind in den Vorgang der Replikation eingebunden. Sie sind bei Prokaryonten als Replikationskomplex an die Zellmembran gebunden. Der erste Schritt zur Öffnung des DNA-Moleküls ist die Aufwindung der Doppelhelix durch eine **Helikase**. Eine **Topoisomerase** setzt dabei zur Verminderung der Spannung gelegentliche Einzelstrangbrüche in die DNA. Das Öffnen der Doppelhelix erfolgt durch ein weiteres Enzym, welches die beiden Polynukleotidstränge so spreizt, daß sich die relativ leicht zu trennenden Wasserstoffbrücken lösen. Schließlich stabilisieren **DNA-Bindungsproteine** die einzelsträngige DNA und verhindern eine neuerliche Nukleotidpaarung. Nun kann sich jede einzelne Base der beiden getrennten Stränge aus dem Vorrat der verschiedenen Nukleotide der Zelle das Nukleotid mit der zu ihr passenden komplementären Base suchen, wodurch neue Stränge mit Nukleotiden der richtigen Sequenz entstehen. Der parentale Strang dient gleichsam als Matrize für den neu zu synthetisierenden (Abb. 2.12).

Dabei paart sich je ein Strang der parentalen DNA mit einem neu synthetisierten Strang. Eine solche Replikation wird **semikonservativ** genannt. Die Polarität der beiden Elternstränge ist durch die Position der 5'- und der 3'-Enden gekennzeichnet.

Die Replikation pflanzt sich in der Replikationsgabel fort, wobei die Synthese des *linken Tochterstranges* kontinuierlich ablaufen kann. Sie wird durch die **DNA-Polymerase α** (bei Bakterien **Polymerase III**) ermöglicht.

Anders ist dies bei der Synthese des *rechten Tochterstranges*. Sie verläuft von oben nach unten und es werden nur kurze DNA-Stücke synthetisiert (sog. **Okazaki-Stücke**).

Es ist also notwendig, daß alle paar hundert Nukleotide ein neues DNA-Stück angefangen wird. Dieses wird dann mit dem vorher synthetisierten durch die **DNA-Polymerasen** verknüpft, die das 3'-Ende eines DNA-Stückes mit dem 5'-Ende eines zweiten DNA-Stückes verbinden. Interessanterweise kann aber keine der vier gefundenen DNA-Polymerasen (**α , β , γ , δ**) eine DNA-Kette neu anfangen. Sie können nur ein Desoxynukleotid an das 3'-Ende einer schon bestehenden Kette, die man als **Primer** bezeichnet, anhängen. Dies bedeutet, daß die DNA-Polymerasen nur **Kettenwachstum**, nicht jedoch **Kettenanfang** durchführen können.

Es ist eine interessante Entdeckung, daß diese Primer-Stücke, von denen aus die DNA-Synthese ablaufen kann, nicht aus DNA, sondern aus RNA bestehen. Folglich ist das Enzym, das diese Primer macht, auch keine DNA-Polymerase, sondern eine **RNA-Polymerase (Primase)**. Der Anfang einer Nukleinsäurekette wird also immer von einer RNA-Polymerase gemacht, nur diese Polymeraseklasse kann eine Nukleinsäurekette anfangen.

DNA-Polymerasen wiederum, nämlich die **β -Polymerase** (bei Bakterien **Polymerase I**) haben noch eine andere spezifische Funktion bei der Replikation, die RNA-Polymerasen nicht haben. Diese Enzyme können nämlich ein falsch eingebautes Nukleotid wieder *herausschneiden* und durch ein richtiges *ersetzen*; sie besitzen eine **3'-Exonuklease-Aktivität**. Durch diesen Reparaturmechanismus kann die Mutationsrate entscheidend gesenkt werden. Mit dieser Erkenntnis gewinnt auch die Tatsache, daß der Primer als RNA-Fragment gemacht wird, eine andere Bedeutung. Wenn er nämlich seine Funktion erfüllt hat, kann er wieder durch die RNA-spezifische **β -Polymerase** abgebaut und die so entstandene offene Phosphodiesterbindung mit der DNA-Polymerase durch DNA-Kettenwachstum geschlossen werden. Hierdurch wird die Fehlerrate über das gesamte Genom möglichst gering gehalten. Die Verbindung der neu synthetisierten DNA-Fragmente zu einem einheitlichen Strang erfolgt schließlich durch eine **DNA-Ligase** (Übersicht 2.3).

Übersicht 2.3. Ablauf der Replikation mit den beteiligten Polymerasen

| Enzym/Protein | Biologischer Schritt |
|---|---|
| <i>Helikase:</i> | Entwindung der Doppelhelix |
| <i>Topoisomerase:</i> | Entspannung der verdrehten Doppelhelix und Setzung von Einzelstrangbrüchen, als die Rotation nicht weiterleitende Gelenke |
| <i>DNA-Bindungsprotein:</i> | Stabilisierung der einzelsträngigen DNA |
| <i>Primase (RNA-Polymerase):</i> | Synthese einer kleinen Primer-RNA |
| <i>DNA-Polymerase α</i> (bei Bakterien Polymerase III): | Durchführung der eigentlichen Replikation durch Kettenverlängerung in 5'-3'-Richtung Lagert Desoxyribonukleosidtriphosphate komplementär zu den zu kopierenden Basen an. |
| <i>DNA-Polymerase β</i> (bei Bakterien Polymerase I): | Abbau der RNA-Primer und Reparatur (Exonuklease-Aktivität) falsch eingesetzter Basen |
| <i>DNA-Ligase:</i> | Verbindung der DNA-Fragmente zu einem einheitlichen Strang |
| Replikation mitochondrialer DNA | |
| <i>DNA-Polymerase γ:</i> | Durchführung der Replikation ausschließlich in Mitochondrien |
| <i>DNA-Polymerase δ:</i> | Funktion unklar |

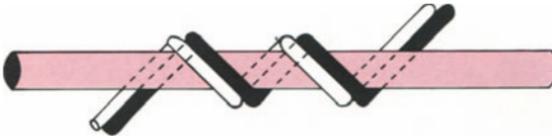


Abb. 2.13. Modell der plektonemischen Doppelhelix

Kommen wir nach Erörterung der DNA-Replikation noch einmal auf ein bisher nicht erörtertes mechanisches Problem zurück.

Nach Röntgendiagrammen ist die DNA nämlich eine **plektonemische Doppelhelix**. Eine plektonemische Helix entsteht, wenn man zwei Drähte gleichzeitig um einen Stab windet. Zieht man den Stab heraus, so hängen die Drähte in jeder Windung ineinander und müssen für eine Trennung auseinandergedrillt werden (Abb. 2.13).

Die andere Möglichkeit wäre eine **paranemische Doppelhelix**. Sie entsteht durch Aneinanderlegen von zwei getrennt gewickelten Stäben. Diese Form ist jedoch in der DNA-Doppelhelix nicht verwirklicht. Eine semikonservative Replikation, die eine Öffnung der Spirale voraussetzt, ist bei der biologischen plektonemischen Doppelhelix nur möglich, wenn entweder eine Rotation um die Zentralachse erfolgt, wobei ein Ende der Helix festgehalten werden müßte, oder es müßten DNA-Einzelstrangbrüche auftreten, die durch Reparaturenzyme wieder geschlossen werden, sobald der andere Strang die Kettenöffnung passiert hat. Die letztere Möglichkeit würde jedoch eine sehr hohe Zahl an Brüchen benötigen, was bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Daher wird heute die erste Möglichkeit, nämlich die Rotation favorisiert, wobei die erwähnten gelegentlichen Einzelstrangbrüche wie drehbare, die Rotation nicht weiterleitende Gelenke wirken.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß die DNA nach dem Watson- und Crick-Modell **Informationsspeicherung** erlaubt. Sie besitzt die Möglichkeit der identischen **Replikation** und der **Reparatur** und als Grenzfall können gewisse Fehler (**Mutationen**) auftreten (s. Kap. 2.7).

2.1.2 Gen und Genort

Aufbau eines Chromosoms

Wir haben nun das Konstruktionsprinzip der DNA-Doppelhelix und der Replikation diskutiert und wir wissen, daß auf der DNA die Erbinformation nie-

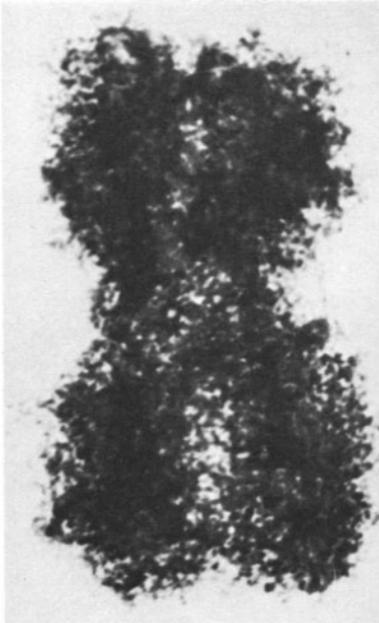


Abb. 2.14. Metaphase-Chromosom des Chinesischen Hamsters. (Nach Stubblefield, E.: International Review of Cytology 35. New York and London: Academic Press 1973)

dergesehen ist. Bevor wir uns mit dem sog. **genetischen Code**, also mit dem Kodierungsprinzip, das die Natur bei der Erbinformation anwendet, beschäftigen, wollen wir darauf eingehen, wie die DNA in Chromosomen verpackt ist (Abb. 2.14).

Einzelne eukaryontische Chromosomen sind im Interphasekern nicht sichtbar. Die DNA-Fäden besitzen einen Durchmesser von 2 nm und eine durchschnittliche Länge von 5 cm pro menschliches Chromosom. Würde man alle menschlichen Chromosomen aneinanderreihen und lang ausgestreckt messen, so ergäbe dies einen Faden von ca. 2 m Länge. Bei einem Kerndurchmesser von ca. 5 µm muß also offensichtlich ein hohes Ordnungsprinzip existieren.

Isoliert man das Chromatin aus Zellkernen und untersucht es chemisch, so findet man neben DNA (und einer kleinen Menge RNA) zwei Hauptklassen von Proteinen, zum einen 5 verschiedene Typen von basischen **Histonen (H1, H2A, H2B, H3 und H4)** und zum anderen eine heterogene Gruppe von **Nicht-Histon-Proteinen**, die z. B. eine Anzahl von Enzymen enthält. Die Histone sind für die strukturelle Organisation der Chromosomen offenbar die wichtigere Gruppe von Proteinen. Sie haben viele basische Aminosäuren und bekommen daher durch ihre positive Ladung eine hohe Affinität zur negativen Ladung der DNA.

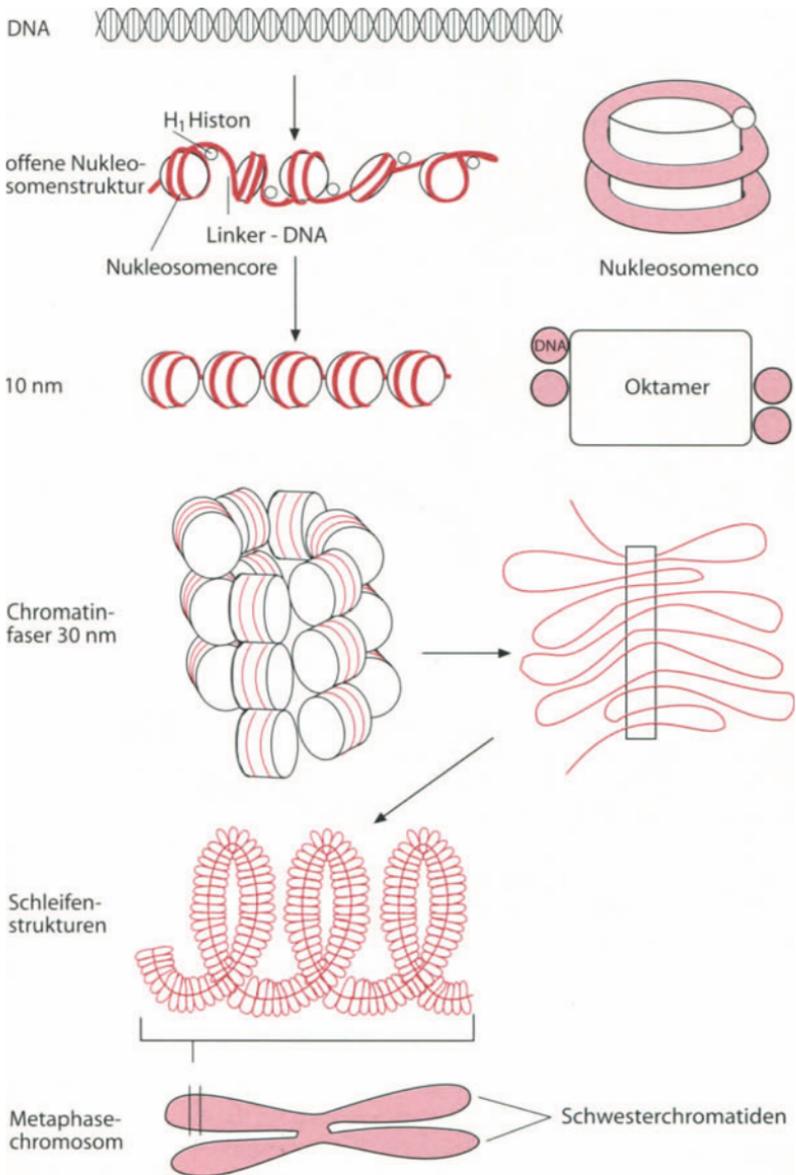
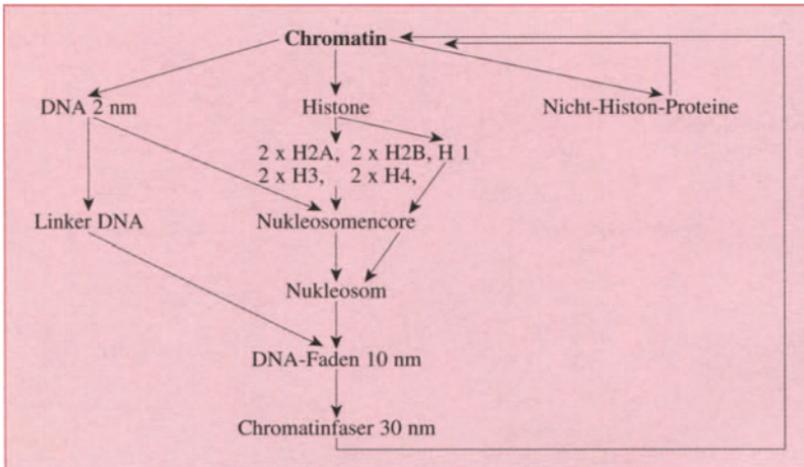


Abb. 2.15. Die Organisation der DNA im Metaphasechromosom

Übersicht 2.4. Die Struktur des Chromatins



Dabei bilden die Histone H2A, H2B, H3 und H4 an den Polen abgeflachte Proteinkugeln, Oktamere aus den Dimeren der vier verschiedenen Histone. Jede Proteinkugel ist von dem DNA-Faden mit 1,75 Linkswindungen, was 146 Basenpaaren entspricht, umwickelt. Man bezeichnet einen solchen Komplex als **Nukleosomencore**. Der fünfte Typ von Histon, H1, ist außerhalb dieser Nukleosomencoren gelagert und mit DNA variierender Länge (15–100 Basenpaare) assoziiert, die ein **Nukleosom** mit dem anderen verbindet, der sog. „**Linker**“-**DNA**. Es werden fortlaufende Einheiten von ca. 200 Basenpaaren gebildet, die einen Faden mit einem Durchmesser von 10 nm erzeugen.

Die H1-Histone verkürzen den DNA-Faden weiter, indem mit ihrer Hilfe mehrere Nukleosomen helikal aufgedreht werden. Dies führt zu einer Chromatinfaser von etwa 30 nm Durchmesser. Sie wird wiederum in Schlaufen gelegt, wobei jede Schlaufe etwa 75 kb DNA enthält. Die Schlaufen sind an ein zentrales Gerüst aus sauren Nichthistonproteinen geheftet. Es enthält das Enzym Topoisomerase II, das in der Lage ist, die beiden DNA-Stränge des DNA-Doppelstranges wieder zu entwinden. Die Topoisomerase II und andere Proteine des Chromatins bindet an AT-reiche Sequenzen. Man nennt diese Bereiche von mehreren hundert Basenpaaren mit einem AT-Anteil von über 65% auch Gerüstkopplungsbereiche (**scaffold attachment regions, SARs**), und sie sind möglicherweise auch die Elemente, an denen die Chromatinschlaufen aufgehängt sind. Die so in Schlaufen aufgehängte Chromatinfaser wird durch Schleifenbildung weiter verkürzt. Diese weitere Aufwindung zu den Chromatiden eines Metaphasechromosoms führt schließlich zu etwa 10^{-5} der ursprünglichen Länge des DNA-Fadens (Abb. 2.15, Übersicht 2.4).

Die Gene

Zusammenfassend läßt sich also festhalten, daß die DNA-Doppelhelix in mehrfach verdrehter Form in Chromosomen vorliegt. Die genetische Information eines Organismus ist demnach auf verschiedene Verpackungseinheiten verteilt. Jede Verpackungseinheit enthält eine große Zahl von funktionellen Informationseinheiten, welche als Gene bezeichnet werden. Die Gene liegen in einer linearen Anordnung im Chromosom vor. Jedes Chromosom ist die Koppelungsgruppe für die in ihm befindlichen Gene. Gene, die auf großen Chromosomen weit voneinander entfernt liegen, werden so vererbt, als ob sie nicht gekoppelt wären, da sie normalerweise immer durch **crossing-over-Prozesse** getrennt werden. Man spricht dann von **Syntenie**.

2.1.3 Genetischer Code

Der Triplet-Raster-Code

Was der Papyrus für Archimedes, Schnüre für den Inka oder Papier und Kugelschreiber für den modernen Menschen, das ist also die DNA für den lebenden Organismus. Was wir bisher kennengelernt haben, ist das Papier, auf dem die biologische Sprache geschrieben ist. Auch die Schriftzeichen haben wir bereits vorgestellt. Nun ist es an der Zeit, auch lesen zu lernen.

Erinnern wir uns hierbei an unsere eigene Schrift. Die deutsche Schrift verwendet zur Darstellung ihrer Begriffe 26 verschiedene Buchstaben. Die Natur benutzt zum Aufbau ihrer Proteine 20 verschiedene Aminosäuren. Die Anzahl der Buchstaben, die zur Darstellung eines Begriffes benötigt werden, ist sehr verschieden. So sind für den Begriff „Arzt“ nur 4 Buchstaben, für den Begriff „Donaudampfschiffahrtsgesellschaftskapitän“ jedoch 41 Buchstaben notwendig. Ganz ähnlich verhält es sich beim Aufbau der Proteine, auch hier wechselt die Zahl der in einer Proteinkette verwendeten Aminosäuren beträchtlich.

Die Verwendung von 26 verschiedenen Buchstaben bereitet bei der Codierung der Begriffe jedoch oft technische Schwierigkeiten. Der Mensch hat darum zur nachrichtentechnischen Informationsübermittlung noch andere Codesysteme entwickelt, z. B. das Morsealphabet. Hier werden nur drei verschiedene Zeichen verwendet, nämlich der Punkt, der Strich und der Zwischenraum. Dieser Vorteil des Morsealphabets muß jedoch mit einem Nachteil erkauft werden. Man benötigt zur Übermittlung einer Nachricht zwar nur drei verschiedene Zeichen, dafür braucht man zur Darstellung eines Begriffes jedoch eine wesentlich größere Zeichenfolge.

Doch wenden wir uns nun dem „Morsealphabet des Lebens“, dem genetischen Code, zu. Auch für die Zelle ist es ungünstig, für die 20 Aminosäuren, aus denen alle Proteine aufgebaut sind, 20 Schriftzeichen zu verwenden. Auch sie chiffriert die einzelnen Aminosäuren in einem Code ähnlich dem Morsealphabet und nimmt dafür eine größere Zeichenfolge in Kauf. Doch benutzt die DNA nicht drei, sondern vier Zeichen, nämlich die vier verschiedenen Basen (Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin). Nun ist es evident, daß nicht ein Nukleotid eine Aminosäure determinieren kann, auch zwei Nukleotide reichen nicht aus, da sich aus ihnen, wie man leicht errechnen kann, nur 16 verschiedene Zweiergruppen bilden lassen, also nur 16 Aminosäuren kodiert werden könnten. Die benötigte Mindestzahl sind also drei Nukleotide, und genau dieser **Triplett-Raster-Code** ist auch tatsächlich der von der Natur gewählte Weg. Eine Aminosäure wird durch drei Nukleotide kodiert. Man nennt dieses Triplett ein **Codon**. Die Aufeinanderfolge der vier verschiedenen Nukleotide in der DNA ist also nicht zufällig, sondern jedes Nukleotid ist in einer unperiodischen Anordnung wie ein Buchstabe in einer Schrift festgelegt.

Degeneration des Codes

Der Triplett-Raster-Code ermöglicht die Konstruktion von $4^3 = 64$ verschiedenen Nukleotidtripletts. Es stehen also 20 Aminosäuren 64 verschiedene Nukleotidtripletts gegenüber. Dies ermöglicht eine „Degeneration“ des Codes, die tatsächlich auch existiert. So wird z. B. die Aminosäure Alanin durch die Codonen GCG, GCA, GCC und GCU kodiert (Abb. 2.16).

Es fällt jedoch sofort auf, daß sich die verschiedenen Codonen für Alanin nur im letzten Nukleotid unterscheiden. Es sieht also so aus, als ob eine Aminosäure durch die beiden ersten Plätze allein im Triplett bestimmt ist. Eine solche „Degeneration“ kann man als *logisch* bezeichnen. *Unlogisch* wäre eine „Degeneration“ dagegen, wenn eine Aminosäure durch völlig verschiedene Codonen gekennzeichnet wäre. Auch dieser Weg ist in der Natur beschrieben. So wird z. B. Serin durch die Nukleotidtripletts UCU, UCC, UCA, UCG, AGC und AGU codiert. Die ersten vier Triplets passen als Gruppe in das logische System, genauso die Triplets 5 und 6. Betrachtet man jedoch alle 6 Codonen im Block, so kann die Kodierung von Serin insgesamt nicht als völlig logisch betrachtet werden. Ähnliches gilt für Arginin und Leucin.

Wir sehen, daß sowohl eine logische als auch in einigen Fällen eine unlogische „Degeneration“ existiert. Die „Degeneration“ des genetischen Codes läßt sich also nur teilweise in ein logisches System bringen, wenn auch die überwiegende Anzahl der Aminosäurecodonen durch logische Degeneration gekennzeichnet ist.

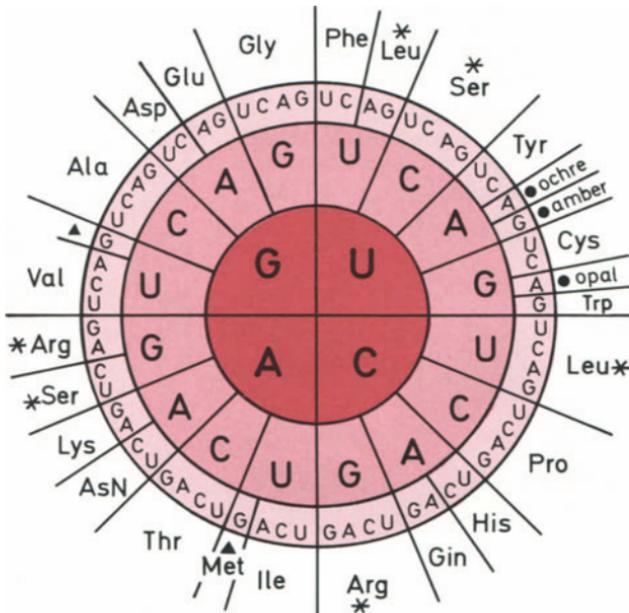


Abb. 2.16. Code-Sonne. (Nach Bresch, C., Hausmann, R.: Klassische und molekulare Genetik, 3. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer 1972)

Stop- und Start-Codons

Drei Codons stehen für keine spezifische Aminosäure. UAA, UAG und UGA sind **Stop-Codons**. Man bezeichnet sie auch mit **ochre**, **amber** und **opal**. Sie bedeuten Kettenabbruch; bei ihnen kommt also die Proteinbiosynthese zum Stehen. Es ist von Bedeutung, daß für den Kettenabbruch nur drei Codons vorhanden sind. Wären es mehr, so würden spontane Mutationen häufig zur Unterbrechung der Proteinbiosynthese führen und damit für den Organismus katastrophale Folgen haben.

Es gibt aber auch ein **Start-Codon**. Es kodiert für die Aminosäure Methionin, welche unter bestimmten Bedingungen den Start veranlaßt. Neben AUG kann auch das Codon GUG, welches für Valin kodiert, Methionin-Start bedeuten (Übersicht 2.5).

An dieser Stelle sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß aus Platzgründen hier auf eine Erörterung der Experimente, die zur Aufklärung des Codes

Übersicht 2.5. Der Aufbau des Genetischen Codes

| | |
|-----------------------|---|
| Art des Codes: | Triplett-Raster-Code mit 4 Basen, welche 64 Möglichkeiten für 20 Aminosäuren ergeben |
| Degeneration: | Überwiegend logisch; schafft durch Variabilität in der Kodierung eines Triplets Toleranz für spontane Mutationen |
| Stop-Codons: | UAA, UAG und UGA |
| Start-Codons: | AUG und GUG |

führen, verzichtet werden mußte. Der an einer detaillierten Beschreibung Interessierte sei hier auf die Lehrbücher der Molekulargenetik verwiesen.

Aufbau eines Genortes

Wir wissen nun, daß eine Aminosäure durch ein Nukleotidtriplett kodiert wird. Eine größere Anzahl von Aminosäuren bildet eine **Polypeptidkette**. Einen linearen DNA-Abschnitt, der für die Bildung einer spezifischen Polypeptidkette verantwortlich ist, bezeichnet man als ein **Gen**. Die Länge eines DNA-Moleküls hängt von der Zahl der Gene ab, die auf ihm lokalisiert sind. Da die Länge eines Chromosoms wieder von der Länge des DNA-Moleküls abhängt, wird also letztlich die Länge eines Chromosoms durch die Zahl der auf ihm lokalisierten Gene bestimmt.

Wie ist nun jedoch ein einzelner Genort aufgebaut? Diese Frage steht in engem Zusammenhang mit der später zu erörternden Transkription, also der Übersetzung der DNA-Information in RNA. Natürlich kann ein Gen nur dann korrekt abgelesen werden, wenn eine Erkennungsregion vorhanden ist, die den Beginn eines Gens signalisiert. Man bezeichnet diese Erkennungsstelle als **Promotor**.

Die Nukleotidsequenz von etwa 60 verschiedenen Promotoren ist bekannt. Wenn man sie vergleicht, taucht an gewissen Stellen eine bestimmte Regelmäßigkeit auf. Weiterhin muß eine Erkennungsregion vorhanden sein, die das Ende eines Gens signalisiert. Man bezeichnet diese als **Terminatorregion**.

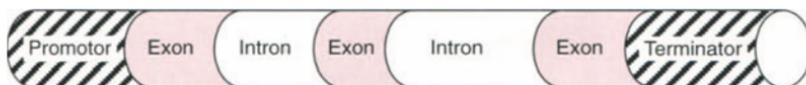


Abb. 2.17. Organisation eines Genorts

Als überraschendste Entdeckung der Molekulargenetik der letzten Jahre muß jedoch angesehen werden, daß die Kolinearität zwischen Gen und Genprodukt, wie man sie ursprünglich bei Bakterien gefunden hat, keine Gültigkeit mehr besitzt. Innerhalb eines Gens wechseln nämlich kodierende mit nichtkodierenden Sequenzen ab. Letztere werden als **Introns**, erstere als **Exons** bezeichnet. Die auf der DNA in einem Gen liegende Information muß also bei der Übersetzung zuerst zurechtgeschnitten und sozusagen entsprechend zusammengeklebt werden, um eine sinnvolle Polypeptidkette zu erhalten (Abb. 2.17).

2.1.4 Existenz von repetitiver DNA

In den Genomen von Prokaryonten findet man nur Einzelkopiesequenzen von Genen (jedes Gen ist nur einmal vorhanden), abgesehen von der mäßigen Wiederholung einiger Gene, z. B. derjenigen für ribosomale RNA.

Ganz anders sind dagegen Eukaryonten-DNA-Moleküle aufgebaut. Hier findet man Sequenzen, die in verschiedenen Häufigkeitsklassen im Genom vorkommen, nämlich

- **Einzelkopiesequenzen**,
- **mittelrepetitive Sequenzen** (100- bis über 1 000mal pro Genom) und
- **hochrepetitive Sequenzen** (100 000 bis 1 Mio mal pro Genom).

Dabei wechselt von Spezies zu Spezies das Verhältnis von Einzelkopiesequenzen, mittel- und hochrepetitiven Sequenzen. Bei vielen Eukaryonten hat man gefunden, daß Einzelkopiesequenzen mit mittelrepetitiven Sequenzen abwechseln. Typischerweise folgt einem Stück mit 1800 Nukleotidpaaren mit Einzelkopiesequenzen ein repetitives Element von etwa 300 Nukleotidpaaren. Die Funktion dieser repetitiven Sequenzen ist noch unbekannt. Es gibt aber Gene, z. B. solche für spezielle Proteine und RNA-Sorten, die 100- bis 1000fach im Genom von Organismen vorkommen, die den mittelrepetitiven Sequenzen zuzurechnen sind. Während die mittelrepetitiven Sequenzen im Genom verteilt vorkommen, sind die hochrepetitiven an bestimmten Stellen im Chromosom konzentriert, nämlich in der Zentromerregion. Man bezeichnet sie, da sie bei der Zentrifugation im Caesiumchlorid-Dichtegradienten getrennt vom Hauptpeak in Nebenpeaks zu finden sind, als *Satelliten-DNA*. Man könnte spekulieren, daß die hochrepetitiven Sequenzen dort eine Rolle bei der Anordnung des Genmaterials während der Mitose spielen.

Beim Menschen kommen solche hochrepetitiven Sequenzen vorwiegend auf den Chromosomen 1, 9, 16 und auf dem langen Arm des Y-Chromosoms

Übersicht 2.6. Organisation der DNA im Genom

| | |
|------------------------------------|--|
| Einzelkopiesequenzen: | ca. 50–60% der DNA (davon weniger als 5% kodierende DNA) |
| Mittelrepetitive Sequenzen: | ca. 30% der DNA (davon 1% kodierende DNA z. B. für ribosomale RNA in der Größenordnung von 416–443 Genen, Histone und Transfer-RNA) |
| Hochrepetitive Sequenzen: | ca. 10% Satelliten-DNA (beim Menschen auf den Chromosomen 1, 9, 16, dem langen Arm von Y, in kleineren Fraktionen auf anderen Chromosomen) |

vor, kleinere Fraktionen werden aber auch auf anderen Chromosomen gefunden. Da es hochrepetitive Sequenzen beim Menschen und den menschlichen Primaten gibt, die sich beispielsweise beim Gibbon noch nicht finden, wurde auch spekuliert, daß sie etwas mit evolutionärer Höherentwicklung zu tun haben könnten, sozusagen als zusätzliches DNA-Material, als Papier für Informationsniederschriften der Zukunft. Da die Nukleotidsequenz vieler hochrepetitiver Sequenzen bekannt ist, werden diese DNA-Stücke zur Evolutionsforschung herangezogen.

Wie viele Gene hat der Mensch?

Nach der Beschreibung von Introns und von repetitiven Sequenzen stellt sich die Frage nach der Gesamtzahl der Gene im Genom des Menschen. Viele mittelrepetitive Sequenzen enthalten keine Information zur Synthese von Proteinen, hochrepetitive Sequenzen gar keine. Bei Säugetieren und beim Menschen bestehen ca. 50–60% der DNA aus Einzelkopiesequenzen und kämen als Träger von Geninformation in Frage. Bei 3×10^9 Nukleotidpaaren und unter der Annahme von 1000 Nukleotiden pro Gen kommt man auf eine Zahl von 1,5 Millionen Genen. Diese Schätzung ist jedoch sicher weit überhöht. Nach allen vorhandenen Daten liegt die Zahl der Gene zwischen 20000 und 100000. Dies bedeutet, daß weniger als 5% der gesamten DNA-Information zum Bau von Proteinen beiträgt (Übersicht 2.6).

2.1.5 Redundante Gene

Wir kennen eine Klasse von repetitiven DNA-Sequenzen, die für die Proteinbiosynthese der Zelle von wesentlicher Bedeutung sind. Gemeint sind die Gene für ribosomale-RNA, die man auch als *redundante Gene* bezeichnet

Übersicht 2.7. Satelliten-DNA und Chromosomen-Satelliten (Man beachte die Verwechslungsmöglichkeit!)

| | |
|--------------------------------|---|
| Satelliten-DNA: | Hochrepetitive Sequenzen auf den Chromosomen 1, 9, 16 und dem langen Arm des Y-Chromosoms |
| Chromosomen-Satelliten: | Ort für kodierende mittelrepetitive Sequenzen auf den Chromosomen 13–15, 21 und 22 |

und die in den „nucleolus organizer regions“ (NOR) organisiert sind. Sie befinden sich beim Menschen auf den Chromosomen 13–15, 21 und 22. Es sind dies die satellitentragenden Chromosomen. Diese Satelliten befinden sich am oberen Ende der kurzen Arme der entsprechenden Chromosomen. Man kann errechnen, daß der Mensch zwischen 416 und 443 Gene für ribosomale RNA besitzt (Übersicht 2.7).

2.1.6 Genwirkung – Ribonukleinsäure, Transkription und Translation

! Ribonukleinsäuren unterscheiden sich von Desoxyribonukleinsäure grundsätzlich durch:

- den Besitz von Ribose anstelle von Desoxyribose;
- den Einbau der Base Uracil anstelle von Thymin;
- Einsträngigkeit (RNA liegt im Gegensatz zur DNA niemals als zweisträngiges Molekül vor) (Abb. 2.18).

Wir finden in der Zelle jedoch nicht etwa eine einzige einheitliche RNA, sondern verschiedene Typen von RNA, die völlig verschiedene Funktionen übernehmen. Man unterscheidet

- **Messenger-RNA (m-RNA),**
- **Transfer-RNA (t-RNA)** und
- **ribosomale RNA (r-RNA).**

! Allen diesen RNA-Typen ist gemeinsam:

- Sie werden alle im Kern an der DNA gebildet, die Matrizenfunktion besitzt und
- sie dienen alle der Umsetzung der genetischen Information in Polypeptidketten

Messenger-RNA und Transkription

Die Messenger-RNA („Boten-RNA“) trägt die genetische Information der DNA ins Plasma. Man nennt den Vorgang der Informationsübertragung von

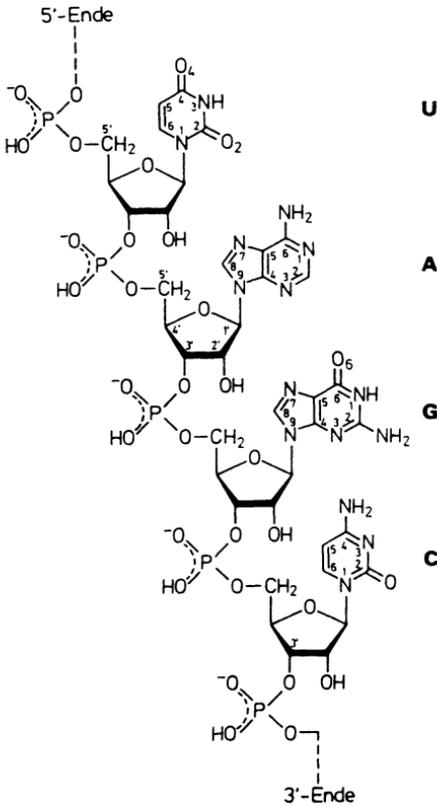


Abb. 2.18. Ribonukleinsäure (Nach Knippers R. et al., 5. Aufl. Stuttgart New York; Thieme 1990)

DNA auf m-RNA **Transkription**. Der Anteil der m-RNA an der gesamten RNA der Zelle beträgt etwa 3%. Ihr Molekulargewicht ist sehr unterschiedlich und liegt in der Größenordnung von 100 000 bis einige Millionen (Übersicht 2.8).

Betrachten wir nun den Vorgang der Transkription etwas genauer.

Die Biosynthese von Proteinen erfolgt im Zellplasma. Die Information über den Bau der Proteine, sozusagen die Konstruktionspläne, liegt jedoch in der DNA im Zellkern, ohne diesen jemals zu verlassen. Von diesen Originalplänen macht nun die Zelle eine Negativkopie in Form einer m-RNA. Dabei wird nur einer der beiden DNA-Stränge, der „**Coding-Strang**“ in RNA übersetzt. Die RNA-Polymerase unterscheidet, welcher der „sinnvolle“ Matrizenstrang ist; weiterhin kann sie ein Startsignal erkennen, das vor dem zu kopie-

Übersicht 2.8. Die Vorteile der Transkription

| | |
|------------------------------------|---|
| Informationsübertragung: | Die DNA verbleibt im Zellkern, die m-RNA überträgt die Information zum Bau der Proteine ins Zellplasma |
| Informationsselektion: | Es werden je nach Bedarf nur bestimmte DNA-Abschnitte transkribiert |
| Informationsmultiplikation: | Durch mehrfaches Kopieren kann ein in größerer Menge benötigtes Enzym rasch ausreichend zur Verfügung gestellt werden |

renden Gen sitzt (dieser Promotor wurde bereits bei der Besprechung des Genortes definiert). Bei Bakterien und Phagen konnte gezeigt werden, daß die RNA-Polymerase aus fünf Untereinheiten α_2 , β , β' und σ besteht, wobei der **Sigma-Faktor** auch abgekoppelt werden kann. Man bezeichnet das Enzym ohne Sigma-Faktor als **Core-Enzym**, das vollständige Enzym wird **Holo-Enzym** genannt. Wie Experimente zeigen, wird eine DNA mit optimaler Effizienz nur dann transkribiert, wenn die Untereinheit σ vorhanden ist. Diese Untereinheit führt zur festen Bindung des Enzyms an die DNA und erleichtert die Transkription durch leichteres Aufwinden der Doppelhelix. Nach Synthese von etwa 10 Nukleotiden verläßt die σ -Untereinheit den Komplex, und das Restenzym (Core-Enzym) setzt die Polymerisation fort. Die freie σ -Untereinheit kann mit anderen Restenzymen wieder Verbindungen eingehen und verhilft so dem entstandenen Holoenzym wiederum zur Initiation. Etwa 60 verschiedene Promotoren sind sequenzanalysiert. Vergleicht man die Sequenzen, so werden einige Regelmäßigkeiten deutlich. Danach gibt es etwa 10 Nukleotidpaare links von der Startstelle, die mit 0 bezeichnet wird, eine Sequenz von 6 Nukleotiden, die mehr oder weniger Ähnlichkeit mit der Folge 5'-TATAAT-3' besitzt. Man bezeichnet diese Sequenz nach dem Erstbeschreiber als **Pribnow-Box**. Etwa 35 Nukleotidpaare links von der Startstelle gibt es einen AT-reichen Abschnitt. Die RNA-Polymerase nimmt offenbar zuerst Kontakt mit der **-35-Region** auf, weshalb dieser Bereich oft als **Erkennungsstelle** bezeichnet wird und bewegt sich zur **Bindungsstelle**. Die Bindungsstelle umfaßt etwa den Bereich von -30 bis +20, schließt also die -10-Region (Pribnow-Box) und den Start der Transkription ein (Abb. 2.19).

Ein weiteres, wichtiges Signal ist das für den Kettenabbruch, das man als **Terminator** bezeichnet. Man findet regelmäßig in der m-RNA eine G-C-reiche Sequenz von 10–20 Nukleotidpaaren, gefolgt von einer Reihe von Uracil Nukleotiden. Dieser Bereich wird von der DNA noch transkribiert, enthält aber keine Information zur Herstellung des Proteins mehr (Übersicht 2.9).

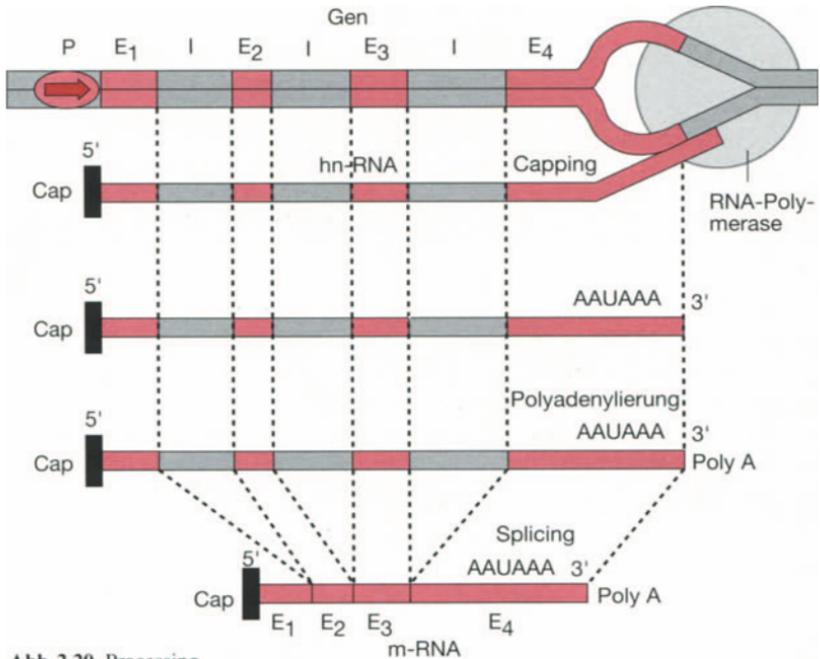


Abb. 2.20. Processing

Die Messenger-RNA, die in obiger Weise hergestellt wurde, wird bei Bakterien direkt für die Proteinsynthese zur Verfügung gestellt.

Anders stellt es sich bei Eukaryonten dar. Dort ist die im Zellkern synthetisierte RNA wesentlich größer als die im Zytoplasma an den Ribosomen gefundene. Es wird also eine sehr viel größere **Prekursor-Form** produziert (man bezeichnet diese als **heterogene nukleäre RNA** oder **hn-RNA**, weil die RNA-Moleküle in der Länge variieren), die dann durch das sog. **Processing** im Verlauf des Transports vom Zellkern zum Zytoplasma zur endgültigen m-RNA **zurechtgeschnitten** wird (Abb. 2.20). Diese Zurechtschneidung beinhaltet sowohl ein Wegschneiden, aber auch ein Anheften von Gruppen, die im primären Transkriptionsprodukt nicht vorhanden waren. So werden viele m-RNA-Moleküle durch Anheftung eines 7-Methyl-Guanosins über eine Triphosphatbrücke an das 5'-Ende („**capping**“) und **Methylierung** der endständigen Nukleotide sowie durch Anheften von 150–200 AMP-Resten an das 3'-OH-Ende (**Polyadenylierung**) modifiziert.

Übersicht 2.10. Das Processing der m-RNA

| | |
|--------------------------|---|
| Capping: | Anheftung von 7-Methyl-Guanosin an das 5'-Ende, was zur späteren Fixierung der m-RNA an das Ribosom wesentlich ist |
| Polyadenylierung: | Anheftung eines Poly-A-Schwanzes |
| Splicing: | Die Exons mit ihrer übersetzbaren Information werden von den dazwischen liegenden Introns, die nicht übersetzt werden, getrennt und zusammengeklebt |

Im Bereich von 10–30 Nukleotiden von der PolyA-Stelle findet man regelmäßig die Folge AAUAAA in polyadenylierten m-RNAs. Diese Nukleotidfolge gilt als Signal in der hn-RNA für die Herstellung des 3'-Endes und die Anheftung des PolyA-Schwanzes.

Weggeschnitten werden die Introns, und die Exons werden zusammengeklebt. Letzteren Vorgang des Herausschneidens und Verklebens bezeichnet man als **Splicing** (Übersicht 2.10).

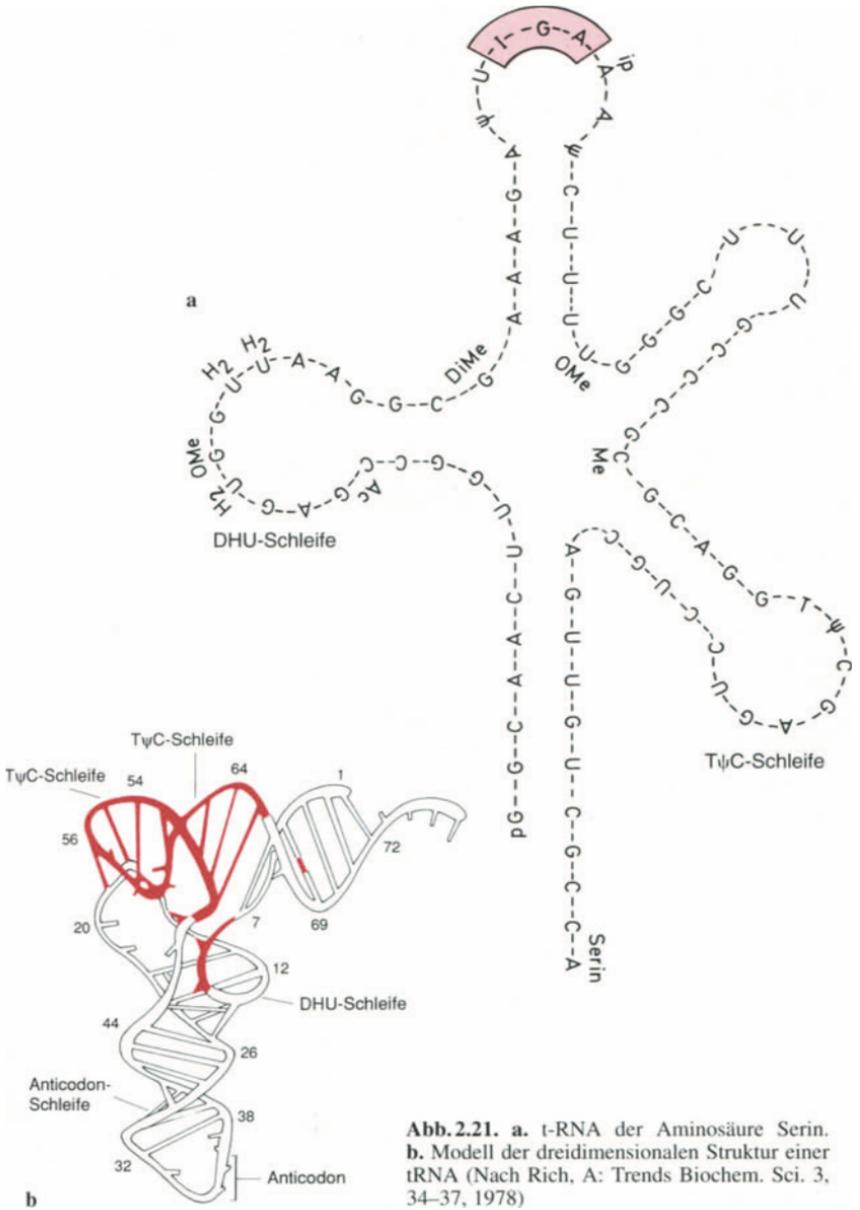
- Der erste Schritt beim Splicing ist das Spalten an der 5' splicing Seite.
- Der zweite Schritt ist die Spaltung an der 3' splicing Seite und das Verbinden der beiden Enden zweier Exons.

Der Prozeß des splicing findet in **Spliceosomen** statt, welche noch nicht näher identifiziert werden konnten.

Transfer-RNA

Eine ganz andere Funktion besitzt die Transfer-RNA, die etwa 10% der gesamten RNA der Zelle ausmacht. Ihre Aufgabe besteht darin, aus dem Zellraum Aminosäuren aufzunehmen und an den Syntheseort der Polypeptidketten, an dem sie entsprechend der Matrizenvorschrift der Messenger-RNA zusammengebaut werden, zu transportieren. Da es in der Zelle 20 verschiedene Aminosäuren gibt, ist auch für jede dieser Aminosäuren mindestens eine streng spezifische t-RNA vorhanden. Transfer-RNA-Moleküle besitzen etwa die Form eines Kleeblattes (Abb. 2.21), sind aus 75–90 Nukleotiden aufgebaut und haben ein Molekulargewicht von etwa 30000. Betrachtet man t-RNA verschiedener Organismen und verschiedener Aminosäurespezifität, so fällt bei allen bisher bekannten t-RNA-Spezies eine Reihe von Gemeinsamkeiten auf.

- Der Stiel des Kleeblattes zeigt am 3'-Ende der Nukleotidkette stets die Basensequenz $5' \dots XCCA 3'$. Dabei bedeutet X an vierter Position vom



Ende her, daß hier in den einzelnen t-RNA-Spezies verschiedene Basen auftreten. An dieses 3'-Ende wird die für jede t-RNA spezifische Aminosäure angeheftet. Am 5'-Ende steht immer ein pG.

- Die mittlere Kleeblattschleife ist durch ein für die angeheftete Aminosäure charakteristisches Basentriplett gekennzeichnet. Dieses als **Anticodon** bezeichnete Basentriplett ist komplementär zu dem die entsprechende Aminosäure kodierenden Triplett auf der Messenger-RNA und dient, wie wir später sehen werden, dem Ablesen der Messenger-RNA-Matrize.
- An einer Kleeblattschleife findet sich eine Reihe von Nukleotiden, deren Basensequenz bei allen bisher gefundenen t-RNA-Spezies gleich ist. Sie spielt offenbar eine Rolle bei der Anheftung der t-RNA ans Ribosom.

Eine weitere Gemeinsamkeit aller t-RNA-Moleküle ist der Besitz einer relativ großen Menge **seltener Basen** neben den vier Standardbasen.

Da diese seltenen Basen keinen komplementären Partner finden können, garantieren sie die Einzelsträngigkeit der entsprechenden Regionen. Eine seltene Base, nämlich ψ , liegt in der T ψ C-Schleife, die eine wichtige Rolle bei der Anheftung der t-RNA an das Ribosom spielt. An der DHU-Schleife finden wir die seltene Base Dehydroxy-Uridin. Diese Schleife ist hauptsächlich für die Anlagerung der t-RNA an die Synthetasen verantwortlich.

Ein ähnliches „Processing“, wie bei der m-RNA beschrieben, findet auch bei t-RNA-Molekülen statt. Das primäre Transkriptionsprodukt ist auch hier größer. Es werden zunächst mehrere t-RNAs in einem Molekül synthetisiert. Dieses wird dann in die einzelnen t-RNAs gespalten und die 5' und 3' terminalen Sequenzen werden durch Processing-Enzyme entfernt. Auch die seltenen oder modifizierten Basen sind nicht im ursprünglichen Transkriptionsprodukt, sie werden als Teile des Processing durch Umwandlung der gängigen Basen gebildet.

Ribosomale RNA

Den größten Anteil an der gesamten RNA der Zelle hat jedoch mit 80–85% die ribosomale RNA (r-RNA). Sie ist ein Bestandteil der Ribosomen, die aus der r-RNA und aus Proteinen bestehen. Ribosomale RNA wird an Chromosomenabschnitten synthetisiert, an denen eine vielfach wiederholte Folge von Genorten für r-RNA vorliegt. Die große Zahl redundanter Gene für r-RNA ist wegen der großen Menge der benötigten r-RNA notwendig. Man bezeichnet die Chromosomenabschnitte, auf denen die Gene für r-RNA lokalisiert sind, als **Nukleolusorganisatoren**.

Auch bei der r-RNA findet ein „Processing“ aus Prekursor-Molekülen statt. Die r-RNA der Eukaryonten setzt sich in der 60 S Untereinheit des Ribosoms aus drei Arten zusammen:

Übersicht 2.11. Die Entstehung der verschiedenen RNA-Arten

| | Messenger-RNA | Transfer-RNA | Ribosomale RNA |
|--------------------|--|---|--|
| Genebene: | Produktion einer größeren Prekursor-Form | Produktion mehrerer t-RNAs in einem Molekül | Produktion einer 28 S r-RNA, einer 5,8 S r-RNA, einer 5 S r-RNA und einer 18 S r-RNA |
| Processing: | Capping und Polyadenylierung Splicing von Introns und Exons | Spaltung in einzelne t-RNAs, Entfernung der terminalen Sequenzen und Bildung der seltenen Basen | Zusammenfügen zur 60 S- und der 40 S-Untereinheit |

- der 28 S r-RNA,
- der 5,8 S r-RNA und
- der 5 S r-RNA.

In der 40 S Untereinheit kommt nur die 18 S r-RNA vor (Übersicht 2.11).

Bei Prokaryonten besteht die r-RNA in der 50 S Untereinheit aus 23 S r-RNA und 5 S r-RNA. In der 30 S Untereinheit kommt nur die 16 S r-RNA vor.

Aktive und inaktive Genorte

In Vielzellern üben die einzelnen Zellen Signalwirkung aufeinander aus. Diese Signalwirkung besteht meist in einem Befehl zur Aktivierung oder Inaktivierung von Genorten. Dadurch wird die Syntheseleistung der Zelle verändert. Diese Art der Kommunikation wird meist von einer Stoffklasse ausgeübt, die man als **Hormone** bezeichnet. Hormone werden in speziellen Zellen gebildet, nämlich in den **Drüsen**, und dann durch Körperflüssigkeit an andere Stellen des Körpers transportiert. Dabei dringen viele Hormone gar nicht in die Zielzelle (*target-Zelle*) ein. Durch Hormone ansprechbare Zellen besitzen an ihren Membranen spezifische Hormonrezeptoren, an denen sich die Hormone anlagern können. Dies trifft für Peptidhormone und Aminosäurederivathormone zu. Hierbei handelt es sich um kleinere Proteine mit einem Molekulargewicht von 10000. Beispiele hierfür sind das Insulin und das Wachstumshormon. Steroidhormone dagegen haben ein Molekulargewicht um 300, sind also viel kleiner und durchdringen aufgrund ihrer Fettlöslichkeit leicht die Zellmembran. Sie verbinden sich mit ihrem Rezeptor im Zytoplasma. Dieser Hormon-Rezeptor-Komplex erreicht dann das Chromatin im

Zellkern und regt dort die Transkription spezieller Gene an. Wie dies geschieht, ist im einzelnen noch unbekannt. Es konnte allerdings nachgewiesen werden, daß Steroid-Hormone direkt am Gen wirken und nicht, was ebenfalls denkbar wäre, die Effizienz des RNA-Processing beeinflussen. Beispiele für Steroidhormone sind Geschlechts- und Corticoidhormone.

Ein weiteres Beispiel für Transkriptionsbeeinflussung, in diesem Falle Transkriptionshemmung, ist das α -*Amanitin*, ein Pilzgift des grünen Knollenblätterpilzes, das zu schweren Vergiftungserscheinungen führt. α -Amanitin inhibiert die m-RNA-Synthese durch Hemmung der RNA-Polymerase.

Auch *Antibiotika* hemmen bei Prokaryonten die Proteinsynthese, indem sie entweder in die Transkription oder in die Translation blockierend eingreifen. So hemmt Rifamycin die m-RNA-Synthese, indem es den Initiations-schritt der RNA-Polymerase inhibiert. Streptomycin hemmt dagegen die Proteinsynthese durch Veränderung der 30 S Untereinheit der Ribosomen.

Translation

Nachdem wir die DNA als Trägerin der genetischen Information, die m-RNA als Mittlerin zwischen Zellkern und Plasma erkannt haben, wollen wir nun kennenlernen, wie die Information der m-RNA im Zellplasma in Proteine umgesetzt wird. Man bezeichnet diesen Vorgang im Gegensatz zur Transkription als Translation (Abb. 2.22).

Eine wesentliche Rolle bei der Translation spielen die Ribosomen. Sie sind das noch fehlende bindende Glied zwischen der m-RNA und der mit Aminosäuren beladenen t-RNA. Man kann sie als die „universellen Druckmaschinen“ der Zelle bezeichnen.

Schon während der Transkription beobachtet man, daß sich an bereits transkribierte m-RNA-Sequenzen Ribosomen anlagern. Aus der Bakteriengenetik haben wir detaillierte Kenntnisse über diesen Anlagerungsvorgang gewonnen, der jedoch praktisch in allen bisher untersuchten Organismen weitgehend gleich verläuft. Der Vorgang beginnt mit der Bildung eines *Initiationskomplexes*.

Von einigen Forschern wird angenommen, daß sich bei Prokaryonten die 16 S RNA der ribosomalen 30 S Untereinheit mit einer Sequenz an ihrem 3'-Ende an eine komplementäre Sequenz am 5'-Ende der m-RNA bindet. Diese Sequenz ist der Startstelle vorgelagert, welche immer durch ein spezielles Codon, nämlich AUG und eine bislang unbekannt Sekundärstruktur der m-RNA markiert wird. Durch die vorgelagerte Sequenz wird der Messenger an der richtigen Startposition am Ribosom fixiert.

Bei Eukaryonten wird angenommen, daß die ribosomale 40 S Einheit mit ihrer 18 S RNA eine Bindung mit dem Cap am 5'-Ende der m-RNA eingeht.

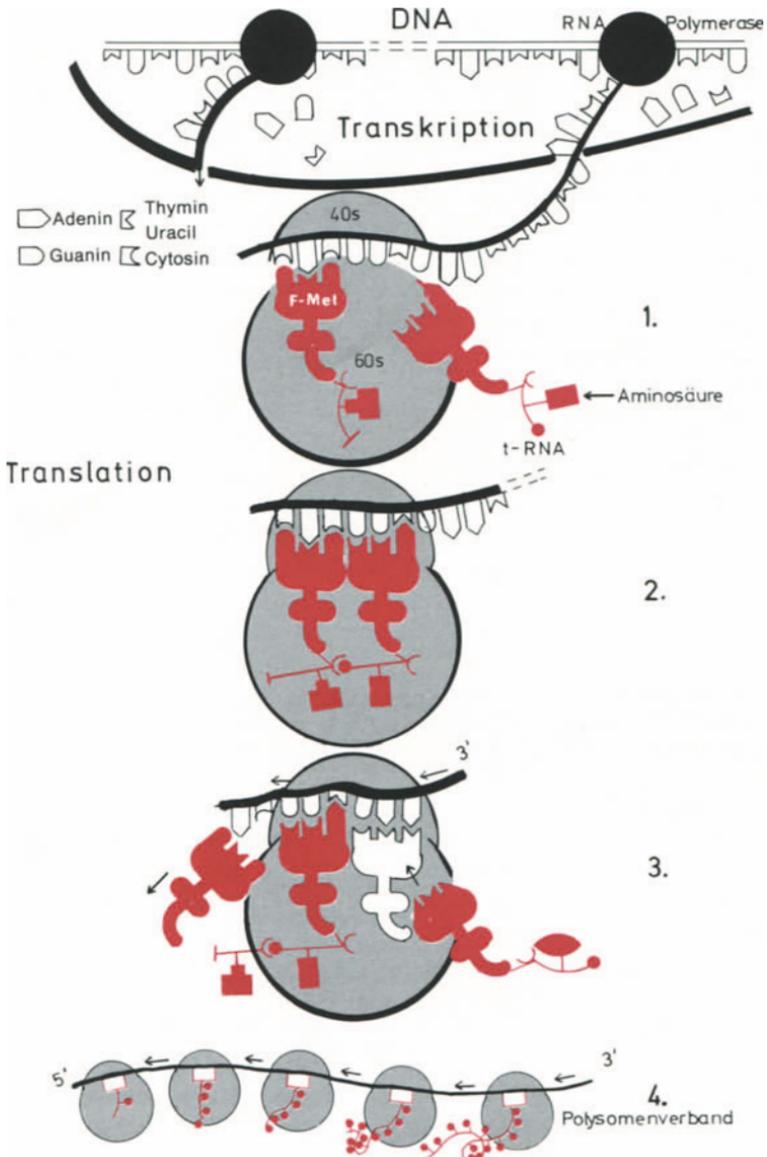


Abb. 2.22. Schema der Transkription und der Translation. Es ist bei dieser Abbildung darauf hinzuweisen, daß das Processing der m-RNA, wie es die Abb. 2.20 zeigt, der Übersicht halber nicht mit eingezeichnet wurde

Um einen präzisen Start der Polypeptidkette zu ermöglichen, sind mehrere Proteine, die sog. **Initiationsfaktoren** an diesem Vorgang beteiligt. Die notwendige Energie wird in diesem Falle nicht von ATP, sondern GTP (Guanosintriophosphat) bereitgestellt.

AUG ist das Triplet für Methionin, und für die Initiation spielt auch, mindestens bei Prokaryonten, eine spezielle, für die Aminosäure Methionin spezifische, t-RNA (t-RNA^{F-Met}=t-RNA, die die Aminosäure in formylierter Form trägt) eine wesentliche Rolle. Das Anticodon von t-RNA^{F-Met} bindet sich an das AUG-Codon, und das Ribosom wird durch die 60 S Einheit vervollständigt. Die so vorbereitete Maschine ist nun startbereit.

Jedes Ribosom hat 2 Plätze, die von t-RNA besetzt werden können, eine **Peptidyl-Stelle** (P-Stelle) und eine **Aminoacyl-Stelle** (A-Stelle). Die beladene t-RNA^{F-Met} besetzt die P-Stelle. Die auf die Initiation folgende **Elongation** kann beginnen, wobei wiederum Proteine, die sog. **Elongations-Faktoren**, und Energie an diesem Vorgang beteiligt sind. Nun wird eine zweite t-RNA mit passendem Anticodon entsprechend der in der m-RNA vorgegebenen Basensequenz an die Aminoacyl-Stelle angelagert. Somit sind die beiden ersten t-RNA-Moleküle und damit auch die Aminosäuren in eine Position gebracht, die es erlaubt, eine Bindung zwischen den Aminosäuren durchzuführen. Katalysiert durch die große Untereinheit des Ribosoms wird mit Hilfe des Enzyms **Peptidyltransferase**, welches integraler Bestandteil der großen Untereinheit ist, nun die sog. Peptidbindung zwischen beiden geschlossen.

! Als Peptidbindung bezeichnet man eine Reaktion zwischen Carboxylgruppe und Aminogruppe zweier Aminosäuren unter Wasserabspaltung (Abb. 2.23).

Das **Dipeptid** (= Zusammenschluß zweier Aminosäuren) hängt nun an der t-RNA der zweiten Aminosäure. Diese springt aus der Aminoacylstellung in die Peptidylstellung, und gleichzeitig rutscht die m-RNA um ein Nukleotidriplett weiter. Die erste t-RNA hat inzwischen die Peptidylstellung verlassen, um sich im Plasma mit einer neuen Aminosäure zu beladen. An der Aminoacylstelle, die nun frei ist, bindet entsprechend der durch die m-RNA vorgegebenen Nukleotidsequenz eine neue beladene t-RNA mit ihrem Anticodon und schließt ihre Aminosäure durch eine Peptidbindung an das vorhandene Dipeptid an. Nun beginnt der Vorgang von neuem, bis schließ-

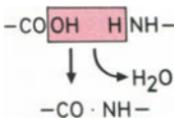


Abb. 2.23. Peptidbindung zwischen Carboxylgruppe und Aminogruppe zweier Aminosäuren

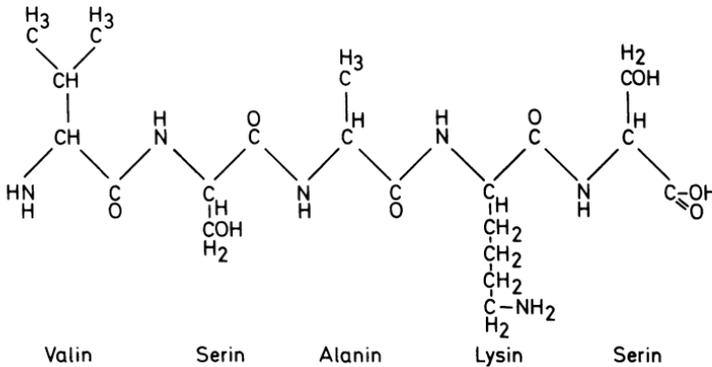


Abb. 2.24. Ausschnitt aus einer Polypeptidkette. (Nach Bresch, C., Hausmann, R.: Klassische und molekulare Genetik, 3. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer 1972)

lich eine Polypeptidkette fertiggestellt ist und sich vom Ribosom trennt. Einen Ausschnitt aus einer Polypeptidkette zeigt die Abb. 2.24.

Es erhebt sich nun die Frage, wie die Zelle erkennt, wann das Polypeptid fertiggestellt ist. Damit wird der dritte Abschnitt der Proteinbiosynthese, die **Termination**, eingeleitet.

Das **Startcodon** für eine neue Polypeptidkette auf der Messenger-RNA haben wir bereits kennengelernt, es ist das Codon für formyliertes Methionin^(F-Met) (in der Code-Sonne, Abb. 2.16 mit ▲ bezeichnet). Allerdings beginnt eine Polypeptidkette nur bei Bakterien mit F-Met, bei höheren Organismen wird ein normales Methionin verwendet, das aber experimentell formylierbar ist. Das Ende einer Polypeptidkette wird dagegen durch sog. **Nicht-Sinn-Codonen** angezeigt. Für diese Nicht-Sinn-Codonen gibt es in der Zelle keine passenden t-RNA-Moleküle, und die Polypeptidkette wird vom Ribosom freigegeben. Die Nicht-Sinn-Codonen werden als **amber-, ochre- und opal-Codon** bezeichnet (s. Code-Sonne).

Wie der Abb. 2.22, die eine Übersicht der Transkriptions- und Translationsprozesse zeigt, zu entnehmen ist, wird die m-RNA bei der Translation nicht etwa nur durch ein einzelnes Ribosom gezogen, sondern aus ökonomischen Gründen normalerweise durch viele nebeneinanderliegende Ribosomen, so daß an einem m-RNA-Strang gleichzeitig mehrere Polypeptidketten entstehen. Man bezeichnet einen solchen Verband zwischen m-RNA und mehreren Ribosomen als **Polysomen-Verband**. Wird die Polypeptidsynthese an einer m-RNA beendet, so lösen sich die Ribosomen von dieser wieder und stehen im Plasma für die Ablesung eines anderen Messengers und damit für die Produktion einer anderen Polypeptidkette zur Verfügung. Die Ribosomen

Übersicht 2.12. Der Ablauf der Translation

| | |
|---------------------|--|
| Initiation: | <i>Prokaryonten:</i> Dem Codon AUG vorgelagerte Sequenz der m-RNA bindet am 3' Ende der 16 S-RNA. <i>Eukaryonten:</i> Cap der m-RNA bindet an 18 S-RNA. Das Codon AUG ist das Start-Codon. t-RNA F-Met-Anticodon bindet an AUG an der P-Stelle. Ribosom wird durch die große Untereinheit vervollständigt. Initiationsfaktoren und Energie sind beteiligt. |
| Elongation: | Wachstum durch Anlagerung einer zweiten t-RNA mit passendem Anticodon an die A-Stelle und Verknüpfung der Aminosäuren durch Peptidbindung. Jeweiliges Springen der verknüpften t-RNA von der A-Stelle an die P-Stelle und Verknüpfung einer weiteren Aminosäure. Elongationsfaktoren und Energie sind beteiligt. |
| Termination: | Ende einer Polypeptidkette wird durch UAG, UGA und UAA angezeigt. Die Nicht-Sinn-Codonen führen zum Kettenabbruch. |

sind also wirklich universelle Druckmaschinen der Zellen, in die eine beliebige m-RNA als Druckstock eingelegt werden kann (Übersicht 2.12).

Aus Untersuchungen an Bakterien ist bekannt, daß die m-RNA sehr kurzlebig ist. Ihre Halbwertszeit liegt in der Größenordnung von 100 s. Die Halbwertszeit der m-RNA höherer Organismen ist zwar etwas länger, sie wird in Stunden gemessen, aber dennoch ebenfalls relativ kurz. Fragt man nach dem biologischen Sinn dieser kurzen Halbwertszeiten, so wird man zu dem Schluß kommen, daß dies eine sehr ökonomische Einrichtung der Zelle ist. Eine Bakterienzelle unterliegt häufig Milieuveränderungen, die eine sehr schnelle Adaption der Zelle erfordern. Eine schnelle Adaption bedingt aber schnellen Wechsel der Syntheseleistungen. Wäre die m-RNA langlebig, so würden über einen langen Zeitraum immer dieselben Enzyme gebildet (z. B. zum Abbau des Stoffes A), die vielleicht durch einen Milieuwechsel gar nicht mehr gebraucht werden. Dafür würden andere lebensnotwendige Enzyme (z. B. zum Abbau des Stoffes B) nicht gebildet werden können. Ist die m-RNA jedoch kurzlebig, so werden an der DNA ständig neue m-RNA-Spezies zum Abbau von A transkribiert und in die Translation gegeben, solange der Stoff A im Milieu vorhanden ist. Fehlt der Stoff A plötzlich und muß B abgebaut werden, kann unter Kontrolle der DNA sofort m-RNA für B gebildet werden, die dann auch schnell translatiert werden kann, da die m-RNA für A, die diese Ribosomen besetzt hält, schnell verdämmert und damit die Druckmaschine freigibt. Zellen höherer Organismen unterliegen im Vergleich zu Bakterien nicht so raschen Milieuveränderungen, infolgedessen ist es hier auch sinnvoller, daß die m-RNA etwas langlebiger ist.

2.2 Chromosomen des Menschen

Nach einführenden und grundsätzlichen Betrachtungen des Aufbaus der DNA und der RNA, der Transkription und Translation sowie der Anordnung der Gene in einem Säugerchromosom wenden wir uns nun den Chromosomen des Menschen zu. Insbesondere soll uns die Anordnung der DNA im menschlichen Chromosomensatz interessieren. Bezüglich der technischen Darstellung menschlicher Chromosomen sei auf das Kap. 4.1.3 verwiesen.

Die menschlichen Körperzellen enthalten einen diploiden Satz von $2n=46$ Chromosomen (haploider Satz $n=23$). Die Chromosomen weiblicher Individuen lassen sich nach Größe und Form zu 23 Paaren anordnen.

Beim männlichen Geschlecht finden wir 22 von diesen 23 Paaren. Daneben aber existieren zwei unpaare Chromosomen, von denen das größere, das **X-Chromosom**, auch bei der Frau, hier aber doppelt, vorhanden ist. Das kleinere, das **Y-Chromosom**, kommt nur beim Mann vor. Die 22 Paare, die beiden Geschlechtern gemeinsam sind, heißen **Autosomen**. Ihnen gegenüber stehen die beiden Geschlechtschromosomen, die **Gonosomen** (XX bei der Frau, XY beim Mann).

Die Chromosomen des Menschen lassen sich nach ihrer Länge und der Lage ihres Zentromers voneinander unterscheiden. Je nach der endständigen oder mehr oder weniger mittelständigen Lage des Zentromers spricht man von **akrozentrischen**, **submetazentrischen** und **metazentrischen** Chromosomen. Dabei wird der kurze Arm als **p-Arm** und der lange Arm als **q-Arm** bezeichnet. Nach diesen Kriterien ist eine Unterteilung in 7 Chromosomengruppen möglich, die man mit A, B, C, D, E, F und G bezeichnet. Man bezeichnet dies als Erstellung eines **Karyogramms** und den Chromosomensatz eines Individuums, definiert sowohl durch Zahl als auch durch Morphologie der Chromosomen, wie sie in der mitotischen Metaphase mikroskopisch sichtbar sind, als **Karyotyp**. Die Gruppe A enthält 3 Chromosomenpaare, B 2 Paare, C 7 Paare, D und E je 3 Paare, und F und G enthalten je 2 Paare. Die beiden X-Chromosomen der Frau sind submetazentrisch, genauso groß wie die Chromosomen der C-Gruppe und mit herkömmlichen Analysemethoden von diesen nicht zu unterscheiden. Das Y-Chromosom des Mannes sieht ähnlich aus wie die Chromosomen der G-Gruppe.

Eine verfeinerte Unterscheidungsmöglichkeit der Chromosomen lieferten spezielle, erst vor einigen Jahren entwickelte Färbungsmethoden, die sog. abgeänderten **Giemsa-** und **Fluoreszenzfärbungen**. Hiermit lassen sich auf den Chromosomen charakteristische Bandenmuster erzeugen (Abb. 2.25 und 2.26), die für jedes Chromosom spezifisch sind. Mit diesen Methoden ist es

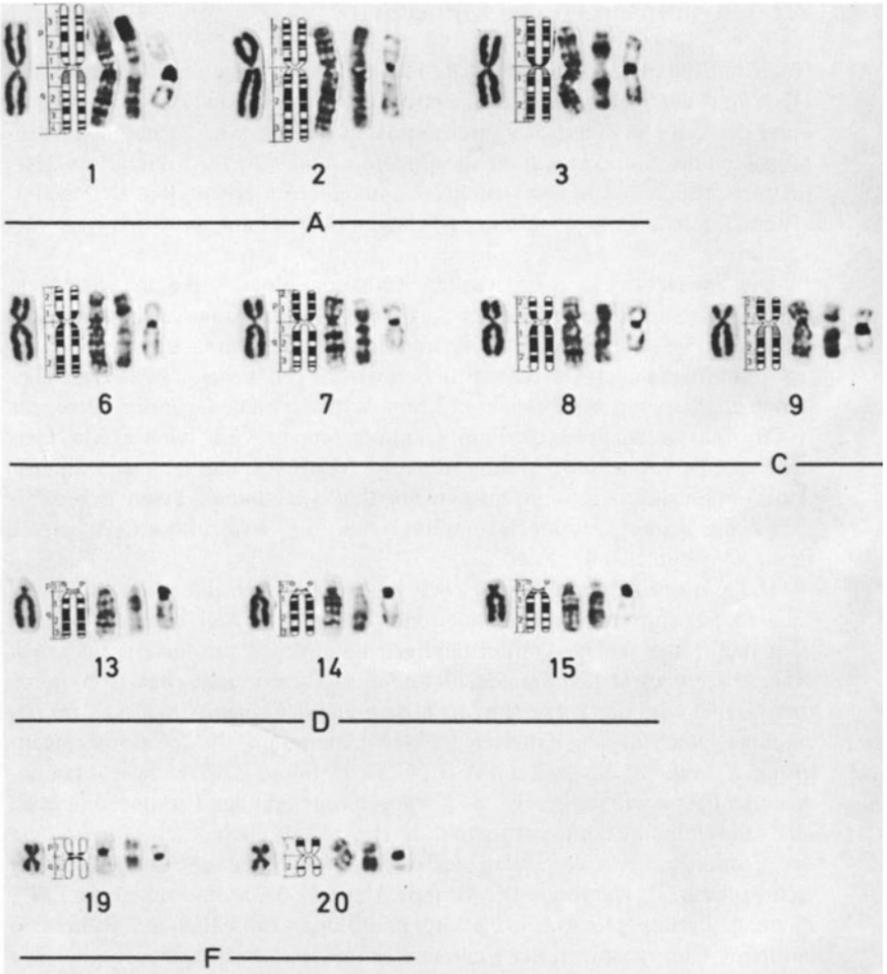
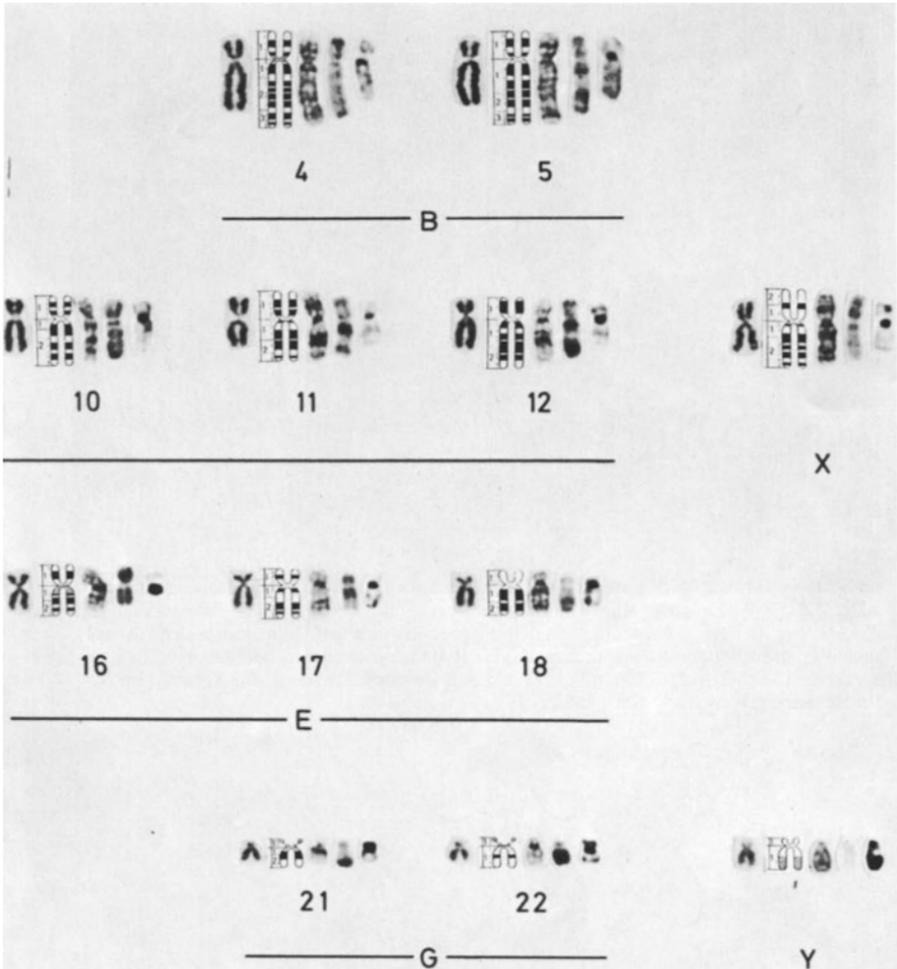


Abb. 2.25. Menschlicher Chromosomensatz (Karyogramm) im Vergleich verschiedener Färbemethoden. 1 Konventionelle Giemsa-Färbung. 2 Schema der Banden. 3 Färbung nach der Giemsa-Banden-Methode. 4 Methodische Variante, die die Stellen im Chromosom anfärbt.

möglich, die homologen Chromosomenpaare vollkommen zweifelsfrei einander zuzuordnen, was vor der Entwicklung dieser Methoden besonders in der C- (6–12 und X) und D- (13–15) Gruppe nicht eindeutig möglich war, da sich die Chromosomen dieser Gruppen in Form und Größe sehr ähnlich sind.



die nach der Giemsa-Banden-Methode ungefärbt bleiben (R-Banden, R=reverse). 5 Zentromerfärbung. (Nach Vogel, F., Motulsky, A.: Human Genetics, Problems and Approaches. Berlin Heidelberg New York: Springer 1979)

Auch das Y-Chromosom läßt sich eindeutig identifizieren, da es nach Fluoreszenzfärbung in seinen längeren Armen wesentlich stärker fluoresziert als die Chromosomen der G-Gruppe (Abb. 2.26). Außerdem erlauben diese Färbungen, relativ kleine morphologische Veränderungen, z. B. Translokationen

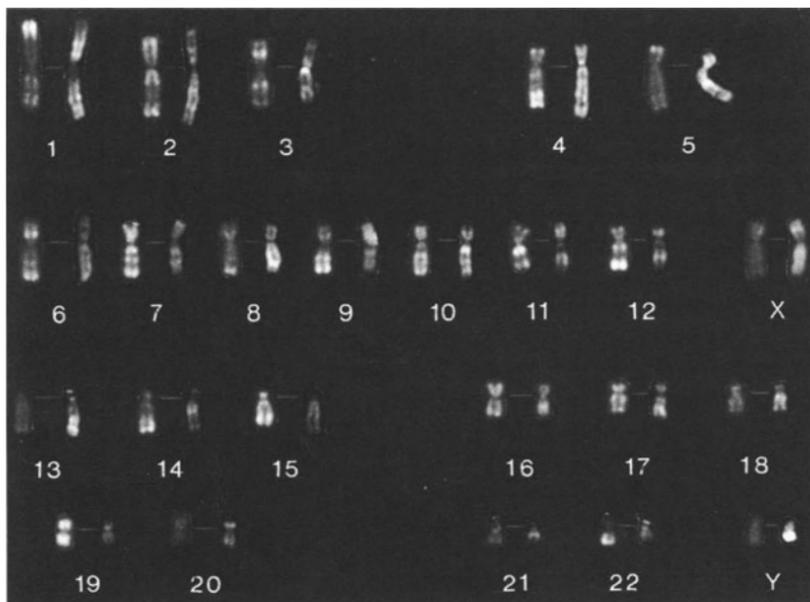


Abb. 2.26. Menschliches Karyogramm im Vergleich zweier Fluoreszenzbänderungen. *Rechts:* sog. Q-Banden, benannt nach dem Fluoreszenzfarbstoff Quinacrin, welche der normalen Giemsa-Bänderung entsprechen. *Links:* R-Banden, welche denen der Abb. 2.25 entsprechen. (Nach Vogel, F., Motulsky, A.: Human Genetics, Problems and Approaches. Berlin Heidelberg New York: Springer 1979)

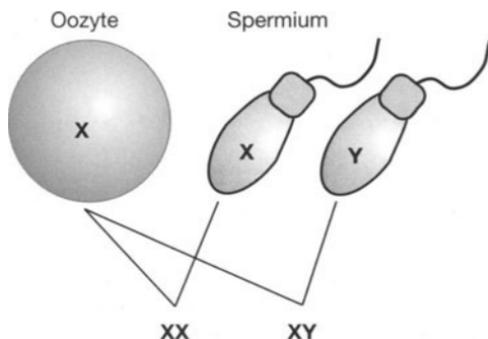


Abb. 2.27. Die Verteilung der Gonosomen als Kriterium für das entstehende Geschlecht

oder Inversionen, an den Chromosomen zu erkennen, was besonders für die klinische Zytogenetik von großer Bedeutung ist.

Für die Ausbildung des Geschlechts sind beim Menschen die Gonosomen verantwortlich. Eine Oozyte, die immer nur ein X-Chromosom enthält, kann mit einem Spermium verschmelzen, das entweder ein X- oder ein Y-Chromo-

Übersicht 2.13. Die Chromosomen des Menschen

| | |
|---|---|
| Anzahl: | 2n=46, 44 Autosomen und 2 Gonosomen |
| Geschlechts- unterschied: | XX bei der Frau XY beim Mann |
| Einteilung: | <ul style="list-style-type: none"> ● Nach Länge und Lage des Zentromers (akrozentrisch, submetazentrisch, metazentrisch) ● 7 Gruppen von A–G ● X-Chromosom submetazentrisch, geordnet an C-Gruppe ● Y-Chromosom entspricht der G-Gruppe |
| Gebräuchliche Färbemethoden: | G-, Q-, R- und C-Bänderung, konventionelle Giemsa-Färbung |
| Identifikation spezifischer Chromosomen und homologer Paare: | <ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomenspezifische Bandenmuster ● Länge und Lage des Zentromers |
| Identifikation aberranter Chromosomen: | Veränderungen im Bandenmuster, der Lage des Zentromers oder der Länge |

som enthält (Abb.2.27). Ist die Zygote bezüglich der Gonosomen XX, so wird sich daraus ein Mädchen entwickeln; ist sie XY, so entwickelt sich ein Junge (Übersicht 2.13).

Zur neuesten Entwicklung der Chromosomendarstellungsmethoden siehe S. 158 und Abb. 2.69/2.70.

2.3 Somatische Zellgenetik

Wir wollen uns nun mit der Frage beschäftigen, wie man menschliche Gene auf bestimmte Chromosomen lokalisieren kann.

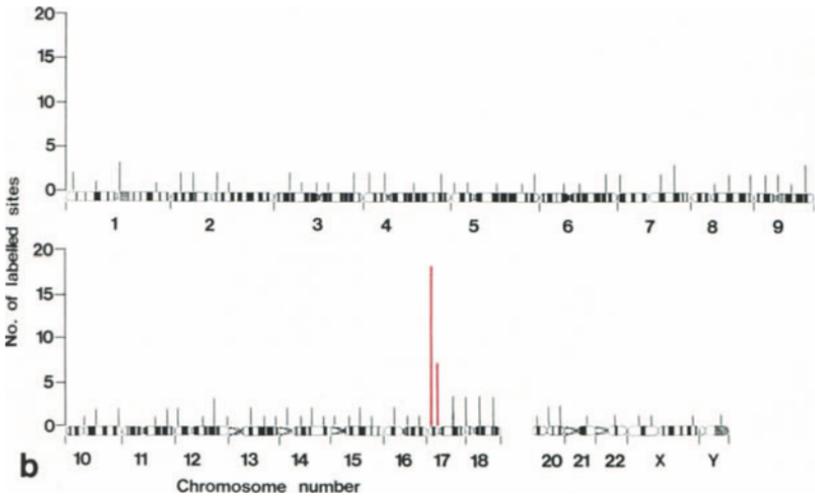
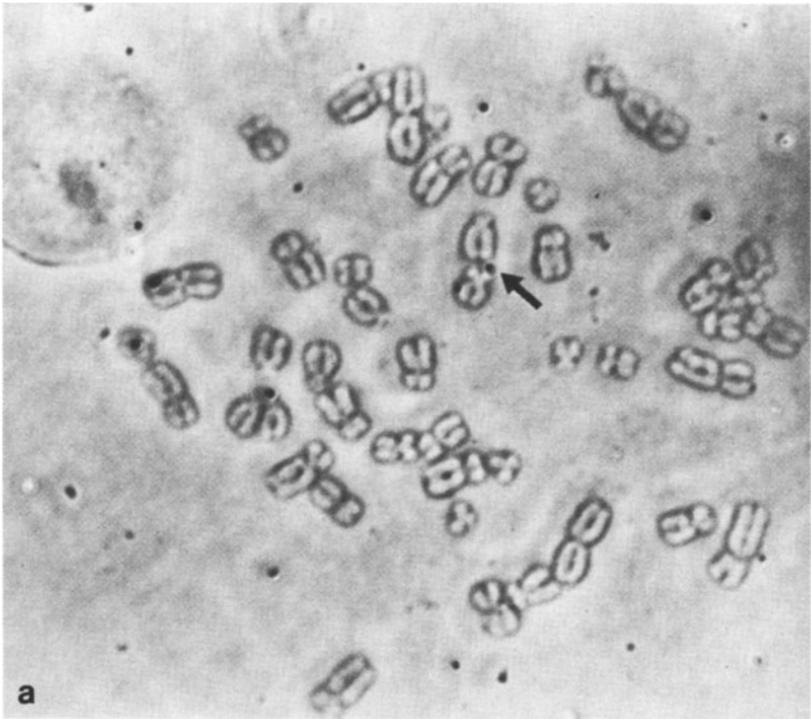
Es ist seit langem bekannt, daß Zellen in der Zellkultur miteinander *fusionieren* können. Die Zellen verschmelzen miteinander über die Zellmembran, und es entstehen zunächst Zellen mit zwei Kernen. Bei der nächsten Mitose kommt es zur Mischung der Chromosomen beider Ursprungszellen. Es entsteht zunächst ein tetraploider Zellkern, der allerdings bei den nächsten Mitosen nach und nach überschüssige Chromosomen wieder abgibt. Vor ca. 20 Jahren konnte man diese Beobachtung experimentell systematisieren. Man fand nämlich, daß bestimmte Viren die Rate der Zellfusion erheblich steigern können. In der Praxis benutzt man dazu am häufigsten das *Sendai-virus* aus der Gruppe der Paramyxoviren, dessen Virusnukleinsäure man vorher zerstört, um eine tödliche Infektion der Zelle zu vermeiden. Die Fusions-

aktivität wird hierdurch nicht wesentlich beeinflusst. Zur Lokalisation von menschlichen Genen benutzt man Fusionsprodukte menschlicher Fibroblasten oder Lymphozyten mit bestimmten Maus-Zell-Linien. Wir haben bereits erwähnt, daß bei fusionierten Zellen Chromosomen verlorengehen. Bei den Maus-Mensch-Zellhybriden bleibt immer der Mauschromosomensatz mit $2n=40$ Chromosomen vollständig erhalten. Die menschlichen Chromosomen gehen nach und nach verloren, so daß man in Hybridzellen nie 86 (40+46) Chromosomen findet, sondern meist solche mit 41–55 Chromosomen. Die übrigbleibenden menschlichen Chromosomen sind eine statistische Auswahl aus dem Chromosomensatz. Da man nun mit Hilfe der Bänderungstechniken jedes Chromosom genau identifizieren kann, kann man das Vorkommen bestimmter menschlicher Chromosomen mit dem Vorhandensein menschlicher Genprodukte vergleichen. Dabei wendet man zur Suche von Genprodukten elektrophoretische Methoden an, da sich entsprechende Genprodukte von Maus und Mensch in ihrer Aminosäuresequenz durch die evolutionäre Trennung normalerweise genügend unterscheiden.

Eine andere Methode zur Lokalisation menschlicher Gene ist die *In-situ-DNA-DNA-Hybridisierung*. Bei dieser Technik gibt man radioaktive DNA unter bestimmten Bedingungen zu Metaphasechromosomen. Die DNA bindet an Chromosomenabschnitten, an denen die komplementären Sequenzen vorkommen. Zum Nachweis der am Chromosom gebundenen radioaktiven DNA verwendet man autoradiographische Methoden (Abb. 2.28) und wertet die Signale statistisch aus. Gerade in der Technik der in-situ-Hybridisierung hat man in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt. Die radioaktiven Techniken wurden durch nichtradioaktive ergänzt. Mit diesen gelingt es nun, viele Stellen an Chromosomen oder auch ganze Chromosomen zu markieren. Man hat hierfür den Begriff der *chromosome painting* eingeführt. Neben der Genlokalisierung werden diese Techniken auch bei der molekular-zytogenetischen Analyse von Chromosomenumbauten bei Tumoren eingesetzt (Abb. 2.29).

Neben diesen Methoden der Zellgenetik zur Lokalisation von Genen gibt es noch Methoden der klassischen medizinischen Zytogenetik. An er-

Abb. 2.28 a, b. In situ Hybridisation. Chromosomale Lokalisation eines Myosin-Gens auf den kurzen Arm von Chromosom 17. **a** Phasenkontrast-Fotografie einer Metaphase nach Hybridisation und Autoradiografie. Der Pfeil zeigt auf ein Silberkorn am terminalen Ende des kurzen Arms von Chromosom 17. **b** Verteilung der Silberkörner nach Auswertung von 36 Metaphasen. Die klare Häufung der DNA-Bindung an Chromosom 17 läßt eine eindeutige Lokalisation des gesuchten Gens zu. [Nach Rappold, G.A. und Vosberg, H.-P.: Chromosomal localization of a human myosin heavy-chain gene by in situ hybridization, Hum Genet 65:195–197 (1983)]



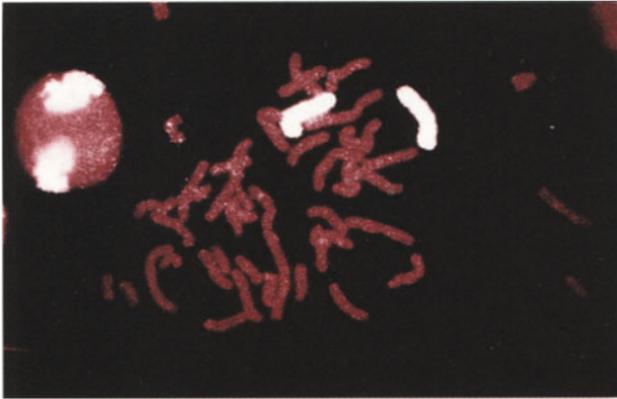


Abb. 2.29. Chromosome painting. Mit der Methode der in situ supressions Hybridisierung wurden zwei homologe Chromosomen 4 in der Metaphase markiert. Auch im Interphasekern ist die Markierung deutlich zu erkennen. (Mit freundlicher Genehmigung von Th. Cremer, Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Heidelberg.)

ster Stelle wären hier Chromosomenzuordnungen von Genen zu nennen, die auf mikroskopisch erkennbaren Chromosomenstrukturveränderungen beruhen. Durch Untersuchung von Gen-Dosis-Effekten kann man Rückschlüsse auf die Lage eines Gens ziehen, wenn ein Verlust oder eine Vermehrung eines bestimmten Chromosoms oder Chromosomensegments vorliegt.

Übersicht 2.14. Methoden der Genlokalisierung

| | |
|--|---|
| Zellhybridisierungstechnik: | Maus-Mensch-Zellhybride z. B. mit Hilfe des Sendai-Virus. Ausgenutzt wird die Beobachtung, daß diese Hybridzellen menschliche Chromosomen verlieren |
| In-situ-Hybridisierung: | Radioaktiv markierte DNAs (RNAs) werden an Metaphasechromosomen hybridisiert. Häufigkeitsverteilungen nach Autoradiographie führen zur Lokalisation von single-copy-Sequenzen. Nicht-radioaktive Techniken erlauben chromosome painting |
| Chromosomenstrukturveränderungen: | Bänderungstechniken erlauben die Erkennung von Strukturveränderungen, die zu Gen-Dosis-Effekten führen können |
| X-chromosomal gekoppelte Gene: | Gendefekte und Varianten treten nur im männlichen Geschlecht auf und können so dem X-Chromosom zugeordnet werden |

Auch X-chromosomale Gene lassen sich nach einem ähnlichen Muster auffinden. Tritt ein Gendefekt oder eine Genvariante nur im männlichen Geschlecht auf, so ist eine Lage des dazugehörigen Genortes auf dem X-Chromosom wahrscheinlich, da im weiblichen Geschlecht der Effekt nur durch das intakte zweite X-Chromosom sozusagen überlagert wird. Männlichen Individuen fehlt aber ein entsprechender Genort, da statt des homologen X-Chromosoms ein Y-Chromosom vorhanden ist (Übersicht 2.14).

Bei der Untersuchung menschlicher Genprodukte, und seit jüngerer Zeit auch bei der Untersuchung menschlicher Gene auf DNA-Ebene, stellt man fest, daß für viele Gene ein erheblicher *Polymorphismus* existiert. Dies bedeutet, daß gleiche Gene in verschiedenen Individuen, aber auch die homologen Gene eines Individuums, sich auf Ebene der Nukleotide unterscheiden. Dies führt in den meisten Fällen nicht zu erkennbaren klinisch bedeutsamen Folgeerscheinungen, da die Varianz in den Genprodukten im Normalfall nicht zu wesentlichen Veränderungen der Funktion führt. Die Varianten auf der Ebene der Gene führen nur zu einer Verbreiterung der phänotypischen Varianz. Als Grenzfall, nämlich dann, wenn die Nukleotidsequenz an einer für das Genprodukt funktionell wichtigen Stelle verändert ist, können genetische Defekte auftreten, die zu *genetischen Syndromen* führen.

2.4 Formale Genetik

2.4.1 Mendelsche Gesetze

Schon im 18. Jahrhundert führte eine Anzahl von Naturforschern viele Kreuzungsversuche und variationsstatistische Untersuchungen an Pflanzen und Tieren durch. Gregor Mendel (1822–1884) berichtete 1865 vor dem Naturforschenden Verein in Brünn über seine „Versuche an Pflanzen-Hybriden“. Ihm gelang es als erstem, den Erbgang einzelner phänotypischer Merkmale aufzufinden und in Gesetze zu fassen. Die Entdeckungen Mendels gerieten dann allerdings für einige Jahrzehnte in Vergessenheit und wurden erst um 1900 durch Correns, Tschermak und De Vries wiederentdeckt. Aber erst nachdem Hertwig 1875 die Rolle der Kernverschmelzung bei der Befruchtung erkannt hatte und Roux und Weissmann seit 1883 die Chromosomen als Träger der Erbinformation vermuteten, waren die Erkenntnisse soweit gediehen, daß Sutton und Boveri (1902–1904) ihre „Chromosomentheorie der Vererbung“ formulieren konnten. Mit der Annahme, daß die Mendelschen Faktoren, die man heute als Gene bezeichnet, auf Chromosomen stationiert

Übersicht 2.15. Die Allelsituation

| Allelsituation | Definition |
|-----------------------|--|
| Homozygotie: | Das Vorhandensein von <i>identischen Allelen</i> an sich entsprechenden Loci in homologen Chromosomensegmenten |
| Heterozygotie: | Das Vorhandensein von <i>verschiedenen Allelen</i> an sich entsprechenden Loci in homologen Chromosomensegmenten |

sind, und der Erkenntnis, daß die Weitergabe der Mendelschen Faktoren durch die Generationen eine Parallele im Verhalten der Chromosomen während der Meiose und der Gametenkopulation findet, war es möglich, die Mendelschen Gesetze kausal zu verstehen. Zum besseren Verständnis ihrer Aussagen ist es zweckmäßig, einige Fachausdrücke zu definieren:

Von **Homozygotie** spricht man, wenn *diploide* oder *polyploide Organismen* gleiche Allele für einen oder mehrere Genloci (Gene) auf homologen Chromosomensegmenten besitzen.

Von **Heterozygotie** spricht man, wenn *homologe Chromosomensegmente* verschiedene Allele tragen.

Experimentell lassen sich durch Selbstung oder Inzucht sogenannte reine oder homozygote Linien erzeugen. Dabei verwendet man in der Praxis diesen Ausdruck auch dann, wenn die betreffenden Organismen nicht in allen, sondern nur in den für eine bestimmte Fragestellung interessierenden Genen gleich sind (Übersicht 2.15).

Als **Genotyp** eines Organismus bezeichnet man die Gesamtheit aller Erbanlagen, wobei der **Phänotyp** das äußere Erscheinungsbild definiert, das nicht alle Erbanlagen offenbaren muß. Die Elterngeneration bezeichnet man in Kreuzungsuntersuchungen als **Parentalgeneration (P)**, die erste Nachfolgeneration als **erste Filialgeneration (F₁)**, die Nachkommenschaft dieser dann als **zweite Filialgeneration (F₂)** usw.

1. Mendelsches Gesetz (Uniformitätsgesetz)

Kreuzt man zwei homozygote Linien miteinander, die sich in einem oder mehreren Allelpaaren unterscheiden, so erhält man eine heterozygote Filialgeneration mit einem einheitlichen Phänotyp (**Uniformität**). Dabei ist es gleichgültig, welche der beiden homozygoten Linien als Vater oder welche als Mutter verwendet wird, wenn die betreffenden Genloci auf den Autosomen liegen; d. h. die Aufspaltung ist unabhängig vom Geschlecht.

Als Beispiel sei hier die Kreuzung zwischen der rot- und der weißblühenden Form der **Wunderblume** (*Mirabilis jalapa*) erwähnt.

Die F_1 ist uniform rosa blühend. Man spricht in diesem Falle von einer **intermediären Wirkung** der beiden beteiligten Gene für die Blütenfarben weiß und rot. Intermediäre Vererbung bedeutet, daß sich die beiden homozygoten Elterntypen und die heterozygote Filialgeneration phänotypisch voneinander unterscheiden lassen. In der F_1 kommt die rosa Farbe der Blüten durch eine gleichzeitige phänotypische Manifestation beider vererbter Gene der P-Generation (nämlich für weiße und für rote Blütenfarbe) zustande.

Kreuzt man dagegen homozygote rot- und weißblühende **Erbsen**, so ist die heterozygote F_1 uniform rot wie der eine Elternteil. Hier setzt sich also das Gen für die rote Farbe durch und „überdeckt“ das für die weiße Farbe. Da das Gen für die rote Farbe den Phänotyp der F_1 bestimmt, sagt man, es ist **dominant** über dasjenige für die weiße Farbe, das als **rezessiv** bezeichnet wird. Die Worte dominant und rezessiv bezeichnen also die Abhängigkeit der phänotypischen Eigenschaften von einem Allelpaar, wobei ein dominantes Gen im heterozygoten Zustand gleich oder fast gleich wirkt wie im homozygoten. Rezessive Gene sind dagegen nur im homozygoten Zustand erkennbar.

2. Mendelsches Gesetz (Spaltungsgesetz)

Kreuzt man F_1 -Hybriden, die in einem Allelpaar heterozygot sind, so ist die F_2 -Generation nicht uniform, sondern spaltet phänotypisch in bestimmten Zahlenverhältnissen auf.

Betrachten wir wieder die Verhältnisse bei der Wunderblume: Kreuzt man hier die bezüglich der Blütenfarbe heterozygoten rosa F_1 -Pflanzen unter sich, so erhalten wir in der F_2 zu $1/2$ rosa blühende, den Eltern gleichende Vertreter, zu $1/4$ finden wir jedoch rote und zu $1/4$ weiße Pflanzen. Die roten und weißen Vertreter sind homozygot „herausgemendelt“, während die rosa blühenden heterozygot sind und unter sich gekreuzt immer wieder das Aufspaltungsverhältnis 1 : 2 : 1 für rot, rosa und weiß zeigen.

Diese Spaltung ist auf die Trennung der homologen Chromosomen in der Meiose zurückzuführen, denn die Gameten können, da sie ja haploid sind, nur eines der beiden Allele enthalten, entweder das für rote oder das für weiße Blütenfarbe. In der Zygote wird nun eine Kombination der Gene rot/rot, rot/weiß, weiß/rot und weiß/weiß ermöglicht. Da die Gene für rot und weiß dominant wirken, sind alle heterozygoten Pflanzen rosa, und wir kommen zwangsläufig zu der Aufspaltung 1 : 2 : 1.

Ist der Erbgang nicht intermediär, sondern dominant, so haben wir zwar auch eine Aufspaltung 1 : 2 : 1, jedoch nur genotypisch. Phänotypisch erhalten wir ein Verhältnis von 3 : 1, da die Heterozygoten den Phänotyp des dominanten Allels zeigen.



Bei intermediärem Erbgang entsprechen sich also Genotyp und Phänotyp, während bei dominantem Erbgang heterozygote und dominant homozygote Individuen bei verschiedenen Genotypen den gleichen Phänotyp zeigen.

Der Genotyp bei dominantem Erbgang kann jedoch durch Rückkreuzung mit dem homozygoten rezessiven Partner analysiert werden. Ist das zu untersuchende Individuum homozygot für das dominante Allel, so ist die Rückkreuzungsgeneration uniform, nämlich heterozygot und phänotypisch entsprechend dem dominanten Allel. Handelt es sich dagegen bei dem zu untersuchenden Individuum um einen Heterozygoten, so spaltet sich die Rückkreuzungsgeneration im Verhältnis 1 : 1 auf. Wir erhalten genauso viele heterozygote Vertreter mit dem Phänotyp des dominanten Elternteils wie homozygote mit rezessivem Merkmal.

3. Mendelsches Gesetz (Unabhängigkeitsregel)

Kreuzt man zwei homozygote Linien miteinander, die sich in zwei oder mehreren Allelpaaaren voneinander unterscheiden, so werden die einzelnen Allele bei der Weitergabe durch die Generationen unabhängig voneinander, entsprechend den beiden ersten Mendelschen Gesetzen, vererbt. Es können dabei in der F_2 -Generation neue Merkmalskombinationen auftreten.

Das 3. Mendelsche Gesetz besagt also, daß die Gene unabhängig voneinander frei kombinieren. Dies gilt jedoch nur für Gene, die sich auf verschiedenen Chromosomen befinden. Verschiedene Gene, die sich auf einem Chromosom befinden, können nicht unabhängig voneinander kombinieren, da ja die Chromosomen als Koppelungsgruppen im meiotischen Geschehen als Ganzes auf die Gameten verteilt werden. Die Koppelung aller Gene eines Chromosoms braucht jedoch nicht absolut zu sein, da in der Meiose Cross-

Übersicht 2.16. Die Mendelschen Gesetze

| | |
|---|--|
| 1. Mendelsches Gesetz (Uniformitätsgesetz): | Kreuzt man zwei homozygote Linien, die sich in einem oder mehreren Allelpaaaren unterscheiden, so sind alle F_1 -Hybriden uniform |
| 2. Mendelsches Gesetz (Spaltungsgesetz): | Kreuzt man F_1 -Hybride, die in einem Allelpaar heterozygot sind, so ist die F_2 -Generation nicht uniform |
| 3. Mendelsches Gesetz (Unabhängigkeitsregel): | Kreuzt man zwei homozygote Linien untereinander, die sich in zwei oder mehreren Allelpaaaren voneinander unterscheiden, so werden die einzelnen Allele unabhängig voneinander , entsprechend den beiden ersten Mendelschen Gesetzen vererbt |

ing-over zwischen homologen Chromatiden von Schwesterchromosomen stattfinden kann. Dies ermöglicht eine erhöhte Rekombination von Genen, was unter dem Gesichtspunkt der möglichen genetischen Variabilität von erheblicher Bedeutung ist (Übersicht 2.16).

2.4.2 Autosomal-kodominanter Erbgang beim Menschen

Nachdem wir die Mendelschen Regeln, der historischen Entwicklung folgend, an Pflanzen besprochen haben, soll nun auf die Erbgänge nach Mendel beim Menschen eingegangen werden.

Gerade der Arzt benötigt eine detaillierte Kenntnis dieser Erbgänge, da er in der Praxis u. a. mit Leiden konfrontiert wird, die erblich sind und entwe-

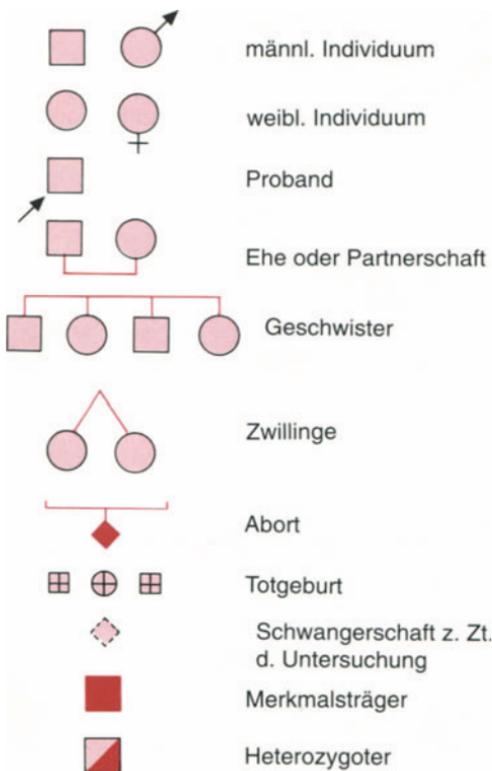


Abb. 2.30. Eine Auswahl der wichtigsten Symbole zur Erstellung eines Stammbaumes

| Mutter | Kind | mögliche Väter | unmögliche Väter |
|--------|------|----------------|------------------|
| M | M | M MN | N |
| M | MN | MN N | M |
| MN | M | M MN | N |
| MN | MN | M MN N | – |
| MN | N | MN N | M |
| N | MN | M MN | N |
| N | N | MN N | M |

Abb. 2.31. Die Rolle des MN-Systems bei der Vaterschaftsbegutachtung

der direkt einem Mendelschen Erbgang folgen können oder zumindest eine erbliche Disposition voraussetzen. Es ist daher sinnvoll und notwendig, wenn wir uns hier zuerst mit der Terminologie beschäftigen, die bei der Aufstellung eines Stammbaumes gebräuchlich ist. Die in der Abb. 2.30 wiedergegebenen Symbole sind allgemein anerkannt und erleichtern es dem Arzt, durch eine Stammbaumanalyse festzustellen, ob er es in einem bestimmten Fall mit einem Leiden zu tun hat, das erblich ist oder nicht. Die Aufstellung eines Stammbaumes liefert dem Arzt, wenn er vermutet, es mit einem erblichen Leiden zu tun zu haben, die Grundinformation für alle weiteren Überlegungen.

Wir haben am Beispiel der Wunderblume den intermediären Erbgang entsprechend den Regeln des 1. Mendelschen Gesetzes erklärt. Auch bei Menschen gibt es Fälle, in denen sich beide für ein Allelpaar mögliche homozygote Formen vom heterozygoten Zustand unterscheiden lassen, so daß den drei Genotypen auch drei verschiedene Phänotypen entsprechen. Wir sprechen hier von einem **kodominanten Erbgang**. (Auf den feinen Unterschied zwischen kodominant und intermediär soll hier nicht eingegangen werden.) Dies gilt z. B. für **Haptoglobine**, eine Gruppe von Plasmaproteinen. Ein weiteres Beispiel sind die Blutgruppen des **MN-Systems**, die bei Fällen strittiger Vaterschaft eine Rolle spielen, da sich die Genotypen leicht und eindeutig bestimmen lassen (Abb. 2.31).

2.4.3 Autosomal-dominanter Erbgang beim Menschen

Die Grenzen zwischen den Begriffen dominant, kodominant und rezessiv sind in der Definition häufig schärfer zu fassen als in der Natur exakt zu beobachten.

! Nach strengem Sprachgebrauch liegt *dominante Vererbung* vor, wenn bereits die Anwesenheit der entsprechenden genetischen Information in einfacher Dosis genügt, um das Merkmal voll zur Ausprägung zu bringen.

Der heterozygote Träger des Gens entspricht im Phänotyp also vollständig dem homozygoten Merkmalsträger. Beide sind phänotypisch nicht voneinander unterscheidbar. Die Einstufung eines Gens als dominant oder rezessiv hängt aber häufig von der Genauigkeit ab, mit der man phänotypische Merkmale von Heterozygoten untersucht, oder nach dem heutigen Forschungsstand untersuchen kann. Je sorgfältiger und detaillierter der Vergleich von homozygoten und heterozygoten Trägern durchgeführt wird, desto eher aber wird man auch phänotypische Unterschiede entdecken. So werden auch verfeinerte Untersuchungsmethoden in der Zukunft sicher immer mehr solche Unterschiede aufzeigen.

Die exakte Definition von Dominanz und Rezessivität ist jedoch in der Humangenetik aus praktischen Gründen nicht beibehalten worden. Es sind beim Menschen heute etwa 1 000 meist sehr seltene, dominant erbliche Merkmale bekannt, die in den meisten Fällen zu mehr oder weniger schweren Mißbildungen oder Anomalien führen. Dies bedeutet keineswegs allgemein, daß etwa alle oder die meisten dominanten Gene zu Mißbildungen führen. Vielmehr ist die Dominanz eines Gens bei solchen Genen, die, vergli-

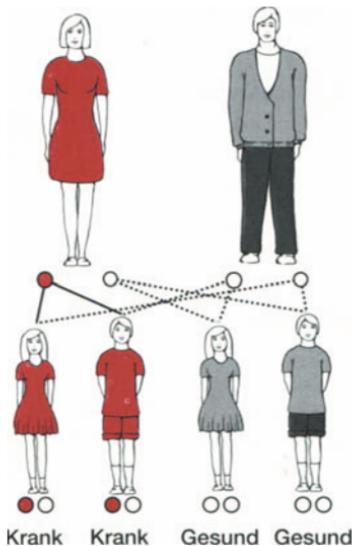


Abb. 2.32. Der häufigste Kreuzungstyp bei autosomal-dominantem Erbgang, wenn das Leiden nicht durch Neumutation entstanden ist

Genotypen der Eltern:

| | | | |
|---------|---|---------|----|
| | | Gameten | |
| | | A | A |
| Gameten | A | AA | AA |
| | a | AA | AA |

Genotypen der Kinder: AA, AA, AA, AA

Erwartungsergebnis:

AA
analog: aa

Genotypen der Eltern:

| | | | |
|---------|---|---------|----|
| | | Gameten | |
| | | A | A |
| Gameten | A | AA | AA |
| | a | Aa | Aa |

Genotypen der Kinder: AA, Aa, AA, Aa

Erwartungsergebnis:

$2 \times AA + 2 \times Aa$
1 : 1

Genotypen der Eltern:

| | | | |
|---------|---|---------|----|
| | | Gameten | |
| | | A | a |
| Gameten | A | AA | Aa |
| | a | Aa | aa |

Genotypen der Kinder: AA, Aa, Aa, aa

Erwartungsergebnis:

$AA + 2 \times Aa + aa$
1 : 2 : 1

Genotypen der Eltern:

| | | | |
|---------|---|---------|----|
| | | Gameten | |
| | | A | A |
| Gameten | a | Aa | Aa |
| | a | Aa | Aa |

Genotypen der Kinder: Aa, Aa, Aa, Aa

Erwartungsergebnis:

Aa

Abb. 2.33. Kreuzungstypen bei autosomalem Erbgang. A=dominantes Gen, a=rezessives Gen. (Nach Fuhrmann, W., Vogel, F.: Genetische Familienberatung. Berlin Heidelberg New York: Springer 1975)

chen mit der Normalsituation, zu schweren Anomalien führen, einfach leichter zu entdecken. Homozygote Träger solcher krankhafter Gene sind wegen der Seltenheit dieser Gene und wegen des oft erheblichen Fortpflanzungsnachteils der Heterozygoten häufig gar nicht bekannt. Die Übereinstimmung zwischen dem homozygoten und dem heterozygoten Genotyp ist also oft gar nicht nachprüfbar. Wo homozygot Kranke bekannt sind, ist das Erleiden tatsächlich häufig wesentlich schwerer ausgeprägt als im heterozygoten Fall. Man müßte in diesen Fällen streng genommen von **kodominantem Erbgang** sprechen. Scharfe Grenzen sind aber, wie gesagt, sehr selten zu ziehen. Es hat sich deshalb durchgesetzt, ein Merkmal als dominant erblich zu bezeichnen, wenn die Heterozygoten deutlich vom Normalen abweichen. Man sollte sich

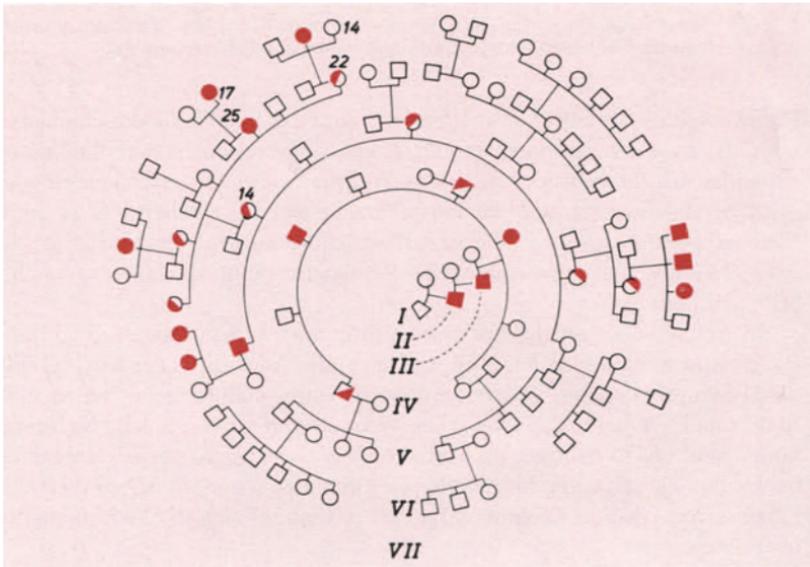


Abb. 2.34. Beispiel eines Stammbaumes für autosomal-dominanten Erbgang. Spalthand und Spaltfuß (eine anatomische Mißbildung von Händen und Füßen). Dabei weisen mit ■ bezeichnete Personen die Anomalie in ausgeprägter Form auf, mit ◻ bezeichnete Personen sind etwas weniger mißgebildet. (Nach Vogel, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik. Berlin Göttingen Heidelberg: Springer 1961)

also beim Gebrauch der Begriffe dominant und rezessiv darüber im klaren sein, daß diese eine Abstraktion darstellen, die in praktischen und didaktischen Notwendigkeiten begründet ist, biologische Tatsachen aber oft ungenau wiedergibt.

Viel häufiger als der kodominante Erbgang ist beim Menschen jedoch der dominante Erbgang, bei dem der Phänotyp eines Homozygoten dem Phänotyp eines Heterozygoten mehr oder weniger entspricht. Von autosomal-dominanter Vererbung spricht man dann, wenn der betreffende Genlocus auf einem Autosom und nicht auf einem Geschlechtschromosom liegt.

Die Übertragung eines autosomal-dominanten Merkmals erfolgt in der Regel, etwa bei einem seltenen menschlichen Erb leiden, von einem der Eltern auf die Hälfte der Kinder (Abb. 2.32–2.34). Der übertragende Elternteil ist gewöhnlich heterozygot für das entsprechende Allel, während der andere normalerweise homozygot für das wesentlich häufigere (bei menschlichen Erb leiden nicht krankhafte) rezessive Allel ist.



Für jedes Kind eines Merkmalsträgers ergibt sich damit bei einem autosomal-dominanten Erbleiden eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von $\frac{1}{2}$.

Dabei spielt es keine Rolle, welcher Elternteil das krankhafte dominante Allel in die Zygote eingebracht hat. Da Träger schwerer autosomal-dominanter Erbleiden häufig entweder nicht das Fortpflanzungsalter erreichen oder so stark geschädigt sind, daß die Fortpflanzungsrate, verglichen mit der Normalbevölkerung, stark herabgesetzt bzw. häufig auch gleich Null ist, sollte man erwarten, daß auf diese Weise krankhafte dominante Gene sich von selbst eliminieren.

Es treten jedoch solche Erbleiden häufig auch sporadisch auf, d. h. beide Eltern sind gesund, das Kind trägt jedoch eine Anomalie oder Mißbildung, deren Symptomatik aus anderen Sippen als autosomal-dominant bekannt ist. In diesem Falle hat man es mit einer *Neumutation* zu tun. Solche Neumutationen sind um so häufiger im Verhältnis zur Gesamtzahl der Erkrankten zu beobachten, je schwerer das betreffende Erbleiden schon im frühen Alter das Leben seines Trägers beeinträchtigt und je weniger sich die Merkmalsträger fortpflanzen.

Es kann aber auch vorkommen, daß zwar ein Elternteil Träger des autosomal-dominanten Gens ist, dieses sich aber bei ihm aus uns bisher unbekanntem Gründen nicht vollständig phänotypisch manifestiert, jedoch bei 50% der Nachkommenschaft auftritt. Man spricht in diesem Falle von einer *unvollständigen Penetranz* eines Erbleidens. Die Penetranz gibt an, bei wieviel Prozent der Genträger sich das Leiden manifestiert. Hat also z. B. ein Erbleiden eine Penetranz von 60%, so bedeutet dies, daß nur 60% der Genträger auch wirklich die Symptomatik des Leidens zeigen und die restlichen 40%

Übersicht 2.17. Hauptkriterien bei autosomal-dominanter Vererbung

- Morphologische Anomalien und Störungen der Gewebsstruktur sind häufig.
- Die Übertragung erfolgt in der Regel von einem der Eltern auf die Hälfte der Kinder.
- Der Phänotyp heterozygoter Genträger entspricht weitgehend dem homozygoter Genträger.
- Beide Geschlechter erkranken gleich häufig.
- Bleibt ein Genträger merkmalsfrei, so liegt unvollständige Penetranz vor.
- Nachkommen merkmalsfreier Personen sind merkmalsfrei, wenn volle Penetranz herrscht.
- Sporadische Fälle beruhen in der Regel auf Neumutationen (bei schweren Erbleiden oft über 50% der Fälle).
- Die meisten autosomal-dominanten Erkrankungen haben Häufigkeiten unter 1/10000.

Übersicht 2.18. Die AB0-Blutgruppen

| Blutgruppe | Antigene auf den Erythrozyten | Antikörper im Serum | Genotyp | Prozentuale Verteilung in Mitteleuropa |
|------------|-------------------------------|---------------------|--------------|--|
| A | A | Anti-B | A/0 oder A/A | 40% |
| B | B | Anti-A | B/0 oder B/B | 16% |
| AB | A und B | keine | A/B | 4% |
| 0 | keine | Anti-A, Anti-B | 0/0 | 40% |

davon mehr oder weniger frei sind. Diese können das Erbleiden jedoch auf ihre Kinder weitervererben, bei denen es sich dann manifestieren kann (Übersicht 2.17).

Ein Beispiel für autosomal-dominante Vererbung sind die **AB0-Blutgruppen** des Menschen. Die Unterschiede in den Blutgruppen A, B, AB und 0 gehen auf drei verschiedene Allele eines Gens zurück. Dabei sind die Allele für die Blutgruppen A und B dominant über das für die Blutgruppe 0. Im heterozygoten Zustand entfalten die Allele für A und B ihre Wirkung gleich stark, d. h. sie sind kodominant. Eine Anzahl seltener Varianten des A-Antigens ist bekannt, wobei neben dem häufigsten Antigen A1 praktisch nur noch das seltene A2 im Laboratorium zur Anwendung gelangt. Menschen mit der Blutgruppe A oder B können genotypisch sowohl A/A oder A/0 bzw. B/B oder B/0 sein, d. h. homo- oder heterozygot. Träger der Blutgruppe 0 sind jedoch immer genotypisch homozygot 0/0 (Übersicht 2.18).

Die biochemischen Unterschiede der AB0-Antigene sind uns weitgehend bekannt. Die AB0-Antigene der Erythrozyten bestehen aus Glykoproteinen, und die spezifischen antigenen Eigenschaften werden von den Zuckerbestandteilen (Tetrasaccharide) bestimmt. Die H-Substanz (Anti-H) – das menschliche Immunsystem bildet dagegen keine Antikörper – ist ein Trisaccharid, welches aus N-Acetyl-Glukosamin (NAcGlu) und D-Galaktose (Gal) besteht. An das Galaktosemolekül ist das Zuckermolekül L-Fukose angegliedert. Träger der H-Substanz besitzen die Blutgruppe 0. Träger der Blutgruppe A verfügen zusätzlich über eine Transferase, die an den Galaktoserest der H-Substanz ein Molekül N-Acetyl-Galaktosamin (NAcGal) anheftet. Bei der Blutgruppe B wird durch eine weitere Transferase ein Molekül D-Galaktose (Gal) angehängt. Träger der Blutgruppe AB besitzen beide Transferasen und damit beide Arten von Tetrasacchariden. Die Blutgruppe 0 ist durch ein Paar alleler Gene (H und h) determiniert, die von den AB0-Antigenen unabhängig sind (Abb. 2.35).

Die Kenntnis der Blutgruppen ist wichtig für Bluttransfusionen, da es bei der Übertragung von unverträglichem Blut zur Hämolyse kommt. Die

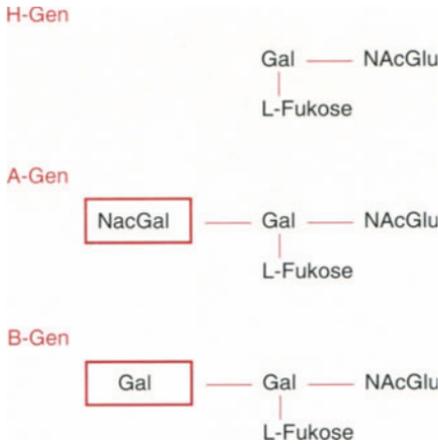


Abb. 2.35. Biochemische Grundlagen des AB0-Blutgruppensystems. (Gal=D-Galaktose, NAcGal=N-Azetyl-Galaktosamin, NAcGlu=N-Azetyl-Glukosamin)

Antigene der Erythrozyten setzen, falls sie in ein Individuum gelangen, das diese Antigene nicht trägt, die Antikörperproduktion in Gang. Die Antikörper lagern sich an die Antigene an. Da die Antikörper bivalent sind, geschieht diese Anlagerung gleichzeitig an zwei Erythrozyten, worauf die roten Blutkörperchen verklumpen (**Agglutination**), sich auflösen und zugrunde gehen.

Auch Personen, die noch nie eine Bluttransfusion erhalten haben, besitzen bereits Antikörper in ihrem Serum. Dies läßt sich dadurch erklären, daß bestimmte Darmbakterien den Blutgruppen-Antigenen gleiche Strukturen auf ihrer Oberfläche tragen, die bereits eine Antikörperproduktion induziert haben. Personen der Blutgruppe A haben folglich Antikörper gegen B und solche mit der Blutgruppe 0 haben Anti-A und Anti-B. Personen mit der Blutgruppe A/B besitzen keine Antikörper im Serum.

Auch wird die Bestimmung von Blutgruppen neben anderen Untersuchungsmethoden zur Vaterschaftsbegutachtung herangezogen.

2.4.4 Autosomal-rezessiver Erbgang beim Menschen

Von einem autosomal-rezessiven Erbgang sprechen wir dann, wenn nur der homozygote Genträger das uns interessierende Merkmal – etwa eine Erbkrankheit – aufweist, während der Heterozygote sich nicht von den häufigeren, „normalen“ Homozygoten mit zwei nicht krankhaften Allelen unterscheidet.

! Bei allen schweren autosomal-rezessiven Erbkrankungen wird der Kranke in der Regel von gesunden Eltern abstammen, die jedoch selbst heterozygot für das betreffende Gen sind. Die Eltern tragen zwar genotypisch das Leiden, das sich jedoch phänotypisch nicht ausdrückt, da die Wirkung des betreffenden Gens im Vergleich zum normalen, nicht krankhaften Allel rezessiv ist. Eltern, die beide heterozygot für ein autosomal-rezessives Leiden sind, werden entsprechend dem 2. Mendelschen Gesetz zu $\frac{1}{4}$ homozygot kranke Kinder bekommen, d.h. jedes Kind hat ein Erkrankungsrisiko von 25%.

50% der Kinder aus einer solchen Verbindung werden heterozygot Genträger des krankhaften Allels sein, sind aber wegen der Rezessivität phänotypisch unauffällig, und 25% der Kinder werden genotypisch und phänotypisch „normal“ sein, da sie homozygot nur die beiden homologen „Normalallele“ geerbt haben. Es ergibt sich also genotypisch ein Aufspaltungsverhältnis von 1 : 2 : 1, phänotypisch jedoch von 3 : 1, d. h. von 75% gesunden Kindern und von 25% kranken Kindern (Abb. 2.36). Bei der geringen Kinderzahl in den meisten Familien in der heutigen Zeit heißt das aber, daß die Mehrzahl der Kranken anscheinend „sporadisch“ auftritt. Sie sind häufig die einzigen Kranken in der Familie und in der Sippe. Diese Fakten sollte der Arzt sorgfältig beachten und nicht aus der Tatsache, daß weitere Kranke in der Familie nicht auffindbar sind, ableiten, das Leiden wäre nicht erblich. Es ist daher

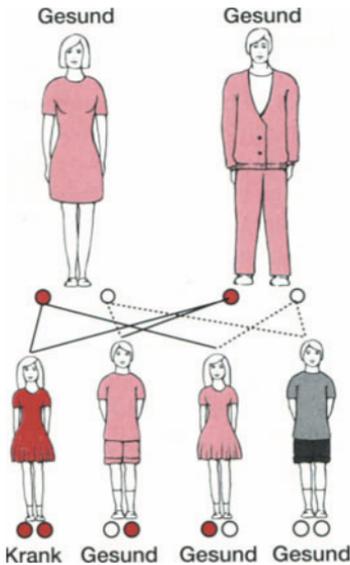


Abb. 2.36. Der häufigste Kreuzungstyp bei autosomal-rezessivem Erbgang

angesichts der Situation, daß wir z. Z. ca. tausend autosomal-rezessive Erb-
leiden kennen, die zwar meist sehr selten sind, jedoch häufig für das betref-
fende Individuum sehr schwere Folgen haben, für den Arzt unbedingt not-
wendig, zumindest die Symptome der häufigsten autosomal-rezessiven Erb-
leiden zu kennen und im Zweifelsfall einen Fachmann, z. B. einen Human-
genetiker, zu Rate zu ziehen. Wurde bei einem Kind die Diagnose einer au-
tosomal-rezessiven Erbkrankheit gestellt, so sollte der behandelnde Arzt die
Eltern unbedingt über das 25%ige Erkrankungsrisiko für jedes weitere Kind
informieren.

Einem autosomal-rezessiven Erbgang folgen insbesondere erbliche Stoff-
wechselleiden, speziell Enzymdefekte. Dabei handelt es sich normalerweise
um einen Mangel eines bestimmten Enzyms. Untersucht man heterozygote
Genträger, so stellt man fest, daß sie nur etwa 50% der normalen Enzymak-
tivität besitzen. Das genügt in der Regel zur Aufrechterhaltung einer phäno-
typisch normalen Lebensfunktion. Heterozygote Genträger zeigen im allge-
meinen keine Krankheitserscheinungen.

Bei einer Reihe rezessiv erblicher Erkrankungen ist es heute bereits
möglich, sog. **Heterozygotentests** durchzuführen, d. h. man kann den hete-
rozygoten Zustand eines gesunden Probanden bzw. eines Paares bestimmen.
Eine Möglichkeit hierzu ist, die Aktivität des entsprechenden Enzyms zu
bestimmen und mit gesunden Kontrollpersonen zu vergleichen. Heterozy-
gote haben niedrigere Aktivitäten. Ein anderer Ansatz ist der Belastungstest.
Es wird die Substanz verabreicht, die das zu untersuchende Enzym umset-
zen soll, unter der Annahme, daß Heterozygote eher dekomensieren als ho-
mozygot gesunde Personen. In den letzten Jahren bietet auch vor allem der
gentechnologische Ansatz hier verstärkt Möglichkeiten zur Diagnose, auf
die jedoch im entsprechenden Kapitel näher eingegangen werden soll. Von
praktischer Bedeutung sind hier vor allem Untersuchungen von Personen
aus bekannten Risikofamilien, die mit einem Kinderwunsch um Rat suchen,
aber auch Untersuchungen in Gebieten, in denen eine bestimmte rezessive
Erkrankung besonders gehäuft auftritt, wie z. B. die β -Thalassämien in Mit-
telmeerländern.

Im Gegensatz dazu wirken autosomal-dominante Erb-
leiden, die sich bereits im heterozygoten Zustand manifestieren, gewöhnlich
nicht über einen Enzymblock. Charakteristisch für dominante Vererbung sind
ausgedehnte Anomalien der Gewebsbeschaffenheit und der Organform. Sie
gehen häufig mit schweren äußerlichen Mißbildungen einher. Eine konstan-
te Stoffwechseleränderung ist im Gegensatz zu autosomal-rezessiver Gen-
wirkung normalerweise nicht erfaßbar. Man nimmt daher für dominante Erb-
leiden an, daß abnormale Genprodukte gebildet werden, deren Aufgabe nicht

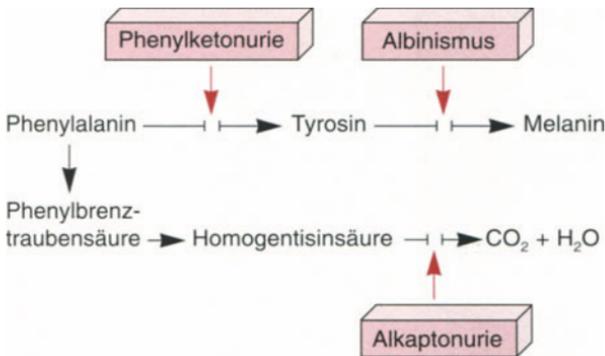


Abb. 2.37. Störungen im Stoffwechsel aromatischer Aminosäuren und ihre Folgen für den Menschen (vereinfachtes Schema)

die Steuerung von Stoffwechselprozessen sondern der Aufbau von Zellstrukturen und Gewebestrukturen ist. Vermutlich werden abnormale Polypeptide oder Proteine neben normalen gebildet und in die Zell- und Gewebestrukturen eingebaut, die jedoch dann die Struktur krankhaft verändern und zu ausgedehnten Mißbildungen führen.

Im Stoffwechsel der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin sind mehrere rezessiv erbliche Störungen bekannt (Abb. 2.37). Die wichtigste davon ist die **Phenylketonurie**. Träger dieser Krankheit haben einen genetischen Block (es fehlt Phenylalanin-Oxidase), durch den Phenylalanin nicht in Tyrosin umgewandelt werden kann. Phenylalanin geht infolgedessen durch Transaminierung in Phenylbrenztraubensäure über. Das Gen ist auf den langen Arm des Chromosoms 12 (12q22-q24) lokalisiert. Die Stoffwechselstörung führt schon im Säuglings- und Kleinkindalter zu schweren irreversiblen Gehirnschädigungen und zu Schwachsinn. Man kann heute durch einen Test, der in Deutschland und in vielen anderen Ländern routinemäßig in den Kliniken bei Neugeborenen durchgeführt wird, Träger dieser rezessiv erblichen Krankheit erkennen und dann den Kindern durch eine strenge Diät die zum Wachstum gerade notwendige Menge (aber keinen Überschuß!) an Phenylalanin verabreichen und so die Gehirnschädigung vermeiden. Die Diät führt, wenn sie möglichst früh nach der Geburt angesetzt und für einige Jahre konsequent eingehalten wird, zu einer völligen geistigen Normalentwicklung.

● **Sehr wichtig ist also die Frühdiagnose dieses Leidens.**

Eine weitere Stoffwechselstörung ist die **Alkaptonurie**. Bereits 1902 erkannte der englische Arzt Garrod die mutative Grundlage dieses Stoffwech-



Abb. 2.38. Albinismus bei einem südamerikanischen Krallenaffen (*Callithrix jacchus*)

seldefekts. Seine Veröffentlichung über „The Incidence of Alkaptonuria: A Study in Chemical Individuality“ begründete die erste Anwendung von Mendels Genkonzept auf den Menschen und damit seine Einführung in die Humanmedizin. Träger dieses Leidens scheiden Urin aus, der sich durch Luftoxidation rasch dunkel färbt. Wir haben es hier mit einem genetischen Block zu tun, der einen weiteren Abbau der Homogentisinsäure verhindert. Sie wird daher im Urin ausgeschieden, in dem die Homogentisinsäure zu p-Chi-

Übersicht 2.19. Die Hauptkriterien bei autosomal-rezessiver Vererbung

- Häufig sind Stoffwechselstörungen, speziell Enzymdefekte.
- Die Übertragung erfolgt von beiden Eltern, die heterozygote, phänotypisch gesunde Genträger sind, auf $\frac{1}{4}$ der Kinder, $\frac{1}{2}$ der Kinder ist heterozygot phänotypisch gesund und $\frac{1}{4}$ homozygot gesund.
- Nur homozygote Genträger erkranken.
- Beide Geschlechter sind gleich häufig erkrankt.
- Die Mehrzahl der Kranken tritt anscheinend sporadisch auf, eine Folge der geringen Kinderzahl heutiger Familien.
- Patienten mit seltenen Erkrankungen gehen häufiger aus Verwandtenehen hervor.
- Neumutationen spielen im Einzelfall keine Rolle und sind normalerweise auch nicht nachweisbar.
- Die meisten rezessiven Gene haben Häufigkeiten zwischen 1/100 und 1/1000, homozygote Krankheiten zwischen 1/10000 bis 1/1000000.

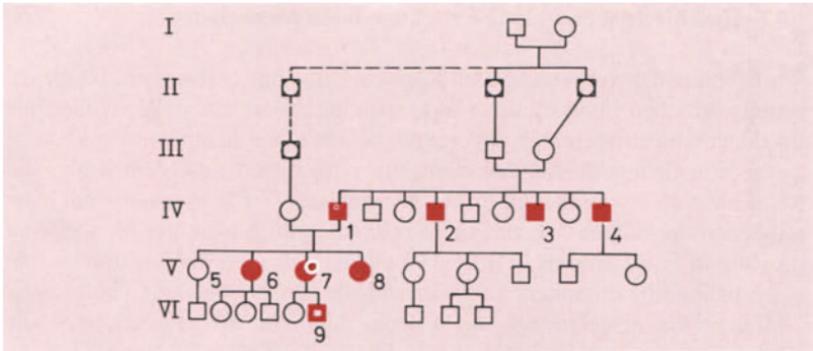


Abb. 2.39. Beispiel eines Stammbaums mit Pseudodominanz bei Alkaptonurie (□ Alkaptonurie-Verdacht, ◻ Geschlecht unbekannt) [Milch, R.A.: Acta Genet. (Basel) 9:123–126 (1959)]

non oxidiert, das dann zu einem dunklen Farbstoff polymerisiert. Die Stoffwechselstörung hat meist keine schweren Folgen. Das Gen ist auf den langen Arm des Chromosoms 3 lokalisiert.

Auch **Albinismus** ist bedingt durch einen Block im Phenylalanin-Tyrosin-Stoffwechsel (Abb. 2.38). Das Gen ist auf den langen Arm des Chromosoms 11 (11q14-21) lokalisiert. Die Melaninverbindungen, die für die Pigmentierung der Haut, der Haare und der Augen verantwortlich sind, entstehen aus 3,4-Dihydroxyphenylalanin, das aus Tyrosin gebildet wird.

Bei der Phenylketonurie und der Alkaptonurie wird also durch Enzymblocks ein Stoffwechselzwischenprodukt angehäuft, beim Albinismus ist der Mangel eines Stoffwechselzwischenproduktes für das Leiden verantwortlich (Übersicht 2.19).

Es soll noch ein Spezialfall rezessiver Vererbung Erwähnung finden. Kommt es zu einer Verbindung eines homozygoten Genträgers für ein erbliches Stoffwechselleiden der oben besprochenen Form mit einem heterozygoten Genträger, so ist der Erwartungswert für erkrankte Kinder nicht mehr 25%, sondern 50%, wie sich leicht formal ableiten läßt. Vom Erwartungswert her wird also hier autosomal-dominante Vererbung simuliert. Man spricht daher von **Pseudodominanz** (Abb. 2.39).

Grundsätzlich sollte noch erwähnt werden, daß man beim Menschen normalerweise bei allen Erbgängen nicht exakt die nach den Mendelschen Gesetzen zu erwartenden Aufspaltungsziffern erhält, sondern nur innerhalb der statistischen Grenzen. Der Grund hierfür ist, daß die zur Befruchtung gelangenden Keimzellen nur eine winzige Stichprobe aller gebildeten Keimzellen darstellen.

2.4.5 Geschlechtsgebundene Erbgänge beim Menschen

Wir haben in den vorhergehenden Kapiteln Erbgänge besprochen, für die die verantwortlichen Gene auf den Autosomen lokalisiert waren. Wir wollen nun auf die geschlechtsgebundene Vererbung eingehen, d. h. auf den Vererbungsmodus von Genen, die auf den Gonosomen lokalisiert sind (Abb. 2.40).

Es hat sich erwiesen, daß für das menschliche Y-Chromosom – mit einer fraglichen Ausnahme – keine Gene bekannt sind, für die ein Mendelscher Erbgang in Frage kommt. Wir können uns hier also auf die X-chromosomalen Erbgänge beschränken. Das menschliche X-Chromosom enthält relativ zahlreiche Gene, deren Erbgang sowohl dominant als auch rezessiv sein kann, wobei der rezessive Erbgang praktisch die größere Bedeutung hat.

Betrachten wir also zuerst den **X-chromosomalen Erbgang** am Beispiel eines rezessiven Gens für ein Erbleiden. Hierbei gibt es folgende wesentliche Kreuzungsmöglichkeiten:

1. Mutter homozygot normal (XX); Vater hemizygot krank (XY). (Von **Hemizygotie** spricht man dann, wenn ein Gen nur einmal im Genotyp vorhanden ist, also bei Genen, die auf dem einzigen X-Chromosom des Mannes lokalisiert sind. Ein rezessives Gen, das auf dem X-Chromosom liegt, wird sich phänotypisch beim Mann manifestieren, da er im Gegensatz zum weiblichen Geschlecht kein zweites „normales“ Allel besitzt).

Wie sieht nun das Risiko für Kinder aus der obigen Verbindung aus?

- Alle Söhne werden gesund sein, denn sie erhalten immer das normale Gen mit dem X-Chromosom der Mutter.
- Alle Töchter sind jedoch heterozygot (XX), denn sie erhalten das krankhafte Gen über das X-Chromosom des Vaters. Die Töchter werden dieses Chromosom mit dem krankhaften Gen auf die Hälfte ihrer Söhne vererben, die dann wieder hemizygot krank sein werden.

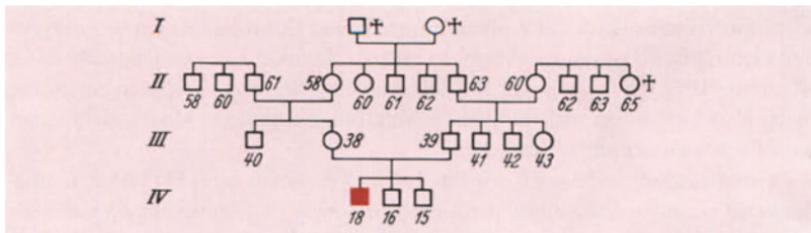


Abb. 2.40. Beispiel für autosomal-rezessiven Erbgang. Xeroderma pigmentosum. (Dorn 1959, zit. nach Vogel, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik. Berlin Göttingen Heidelberg: Springer 1961)

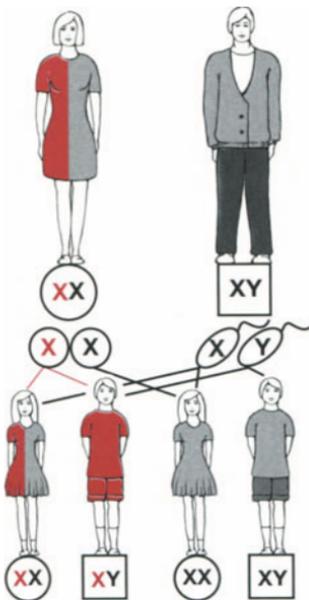


Abb. 2.41. X-chromosomal-rezessiver Erbgang (Kreuzungstyp 2 im Text)

2. Mutter heterozygot (XX), phänotypisch gesund; Vater gesund (XY).
 - Hier wird die Mutter als **Konduktorin** (Überträgerin) das krankhafte Gen auf die Hälfte der Söhne vererben (XY), die dann hemizygot das Gen besitzen und erkranken.
 - Alle Töchter aus dieser Verbindung werden phänotypisch gesund sein. Die Hälfte davon werden aber wieder Konduktorinnen sein (Abb. 2.41).
3. Heiratet eine homozygot kranke Frau einen gesunden Mann, so sind alle Söhne krank, alle Töchter gesunde Konduktorinnen.

Der X-chromosomal-rezessive Erbgang ist also dadurch gekennzeichnet, daß – besonders bei seltenen Leiden – fast nur Männer als Kranke erscheinen. Eine Übertragung des Leidens erfolgt nur über die gesunden Töchter kranker Väter und über die Hälfte der gesunden Schwestern kranker Männer. Alle Töchter kranker Väter sind Konduktorinnen. Aus dieser Ableitung ergeben sich für den Arzt Richtlinien für die theoretische Erbprognose und für die Familienberatung.

Betrachten wir als Beispiel ein bekanntes X-chromosomal-rezessives Erleiden, nämlich die Hämophilie. Bekannt ist diese Erkrankung vorwiegend durch ihr Auftreten in europäischen Herrscherhäusern ausgehend von der Königin Viktoria von England (Abb. 2.42). Bei der Hämophilie können

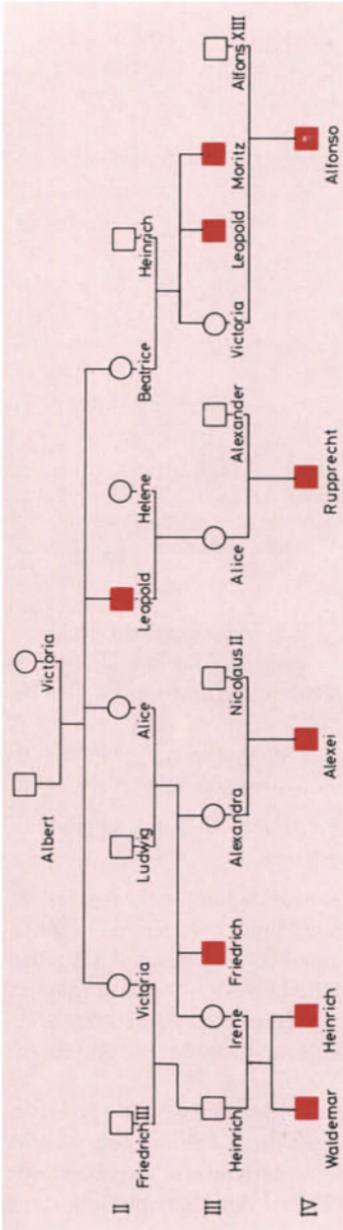


Abb. 2.42. Stammbaum der Hämophilie A in den europäischen Königshäusern. Königin Viktoria war heterozygot. Sie vererbte das mutierte Gen auf einen Hämophilie-kranken Sohn und drei Töchter. (Nach Vogel, F., Motulsky, A.: Human Genetics, Problems and Approaches, 2nd Ed., Berlin Heidelberg New York: Springer 1986)

im wesentlichen zwei Blutgerinnungsfaktoren mutiert sein. Ist der *Faktor VIII*, ein antihämophiles Globulin, betroffen, so handelt es sich um die *Hämophilie A* (80% aller Fälle), ist der *Faktor IX*, (Christmas-Faktor) mutiert, so haben wir es mit der selteneren *Hämophilie B* (15% aller Fälle) zu tun. Die Gene sind auf den langen Arm des X-Chromosoms lokalisiert.

Die Gerinnungsstörung führt zu bedrohlichen Blutungen bei Verletzungen, aber auch bei kleinen Eingriffen. Häufig bluten die Patienten äußerlich nicht sichtbar, vorwiegend in die Gelenke. Als Therapie wird der fehlende Gerinnungsfaktor zugeführt.

Er wird auf sehr teure Weise aus Humanserum gewonnen. Als eine schreckliche Begleiterscheinung der vergangenen Jahre trat die Infektion vieler Betroffener mit AIDS auf. Wenn dieser Infektionsweg auch heute weitgehend ausgeschlossen werden kann, so setzt doch die ganze Hoffnung der Betroffenen auf die kürzlich in Deutschland erfolgte Markteinführung von auf gentechnologische Weise gewonnenem Faktor VIII.

Beispiel: Der Arzt wird von der Tochter eines Bluters gefragt, wie hoch die Chance ist, daß ihr Kind ein Bluter wird. Diese Chance beträgt 25% für jedes Kind. Die Chance, daß das Kind ein Sohn wird, beträgt 50%. Wenn es ein Sohn ist, so hat dieser wieder die Chance von $\frac{1}{2}$, das krankhafte Gen von seiner Mutter zu erhalten, da sie ja heterozygot für das Gen ist. Umgekehrt sind die Söhne von Blutern gesund, da der Vater nur sein Y-Chromosom in die Zygote einbringt, jedoch nie das X-Chromosom mit dem krankhaften Gen. Folglich können die Söhne das betreffende Gen auch nicht tragen und daher auch nicht an ihre Nachkommen weitervererben. Ein solcher Sohn könnte nur Bluter sein, wenn zufällig die Mutter heterozygote Konduktorin für das krankhafte Gen wäre. Dieser Fall ist jedoch wegen der Seltenheit des Gens zu vernachlässigen, wenn nicht Vater und Mutter etwa Blutsverwandte sind, z. B. Vetter und Kusine ersten Grades.

Spielen wir das Beispiel weiter durch und nehmen an, die Schwester eines Bluters möchte heiraten und fragt nach dem Erkrankungsrisiko für mögliche Kinder. Wir können nun ableiten, daß der erkrankte Bruder das Gen von seiner Mutter geerbt hat. Sie ist also offenbar heterozygot und überträgt das betreffende Gen durchschnittlich auf die Hälfte ihrer Töchter. Die Beratung suchende Schwester des Bluters hat also eine Chance von $\frac{1}{2}$, selbst heterozygote Konduktorin zu sein. Wenn sie es ist, wird $\frac{1}{4}$ ihrer Kinder ($\frac{1}{2}$ ihrer Söhne) erkranken. Jedes mögliche Kind hat also insgesamt die Chance $\frac{1}{8}$, jeder Sohn die Chance $\frac{1}{4}$, ein Bluter zu sein.

In manchen Fällen, so bei der Bluterkrankheit, ist es weiterhin möglich, durch biochemische Laboruntersuchungen einen sogenannten **Heterozygotentest** durchzuführen und damit nähere Informationen zu gewinnen, ob ein Proband möglicherweise heterozygot für das betreffende Leiden ist. Ähnliches gilt auch für andere X-chromosomal-rezessive Erblichen, wie z. B. die Rot-Grün-Blindheit, die Muskeldystrophie Typ Duchenne u. a.

Gerade die Muskeldystrophie verdeutlicht uns das schicksalhafte solcher Erkrankungen. Die betroffenen Jungen kommen unauffällig zur Welt und entwickeln erst mit etwa zwei Jahren eine progressive Muskeldystrophie, wobei im Laufe der Jahre die gesamte Muskulatur in Bindegewebe



Abb. 2.43. Muskeldystrophie Typ Duchènne

umgewandelt wird. Nach schwerem Verlauf führt die Erkrankung durch Schwäche der Atem- und Herzmuskulatur schließlich zu einem frühen Tod. Bis heute ist der Primärdefekt nicht bekannt, es wird jedoch ein Membrandefekt der Muskelzellen vermutet. Gentechnologisch wurden inzwischen beachtliche Fortschritte in bezug auf die Genlokalisierung der Duchènne-Muskeldystrophie-Mutation gemacht (Abb. 2.43). Das Gen ist auf den kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp21) lokalisiert. Dies führt zu einer immer besseren Voraussage von Risikoschwangerschaften.

Die vorliegenden Beispiele zeigen, daß, gerade bei Erbleiden mit bekanntem Vererbungsmodus, einer Beratung suchenden Familie häufig exakte Auskunft über ein Erkrankungsrisiko möglicher Kinder gegeben werden kann. Ein Bemühen um die Kenntnis solcher genetischen Vorgänge sollte daher für jeden Arzt eine moralische Pflicht sein, zumal wenn man die oft schwerwiegenden Folgen einer unterlassenen oder falschen Beratung in Betracht zieht (Übersicht 2.20).

Übersicht 2.20. Die Hauptkriterien bei X-chromosomal-rezessiver Vererbung

- Die Übertragung erfolgt nur über alle gesunden Töchter kranker Väter und über die Hälfte der gesunden Schwestern kranker Männer (Konduktorinnen).
- Besonders bei seltenen Leiden erkranken fast nur Männer.
- Söhne von Merkmalsträgern können das kranke Gen nicht von ihrem Vater erben.
- Bei Konduktorinnen erkranken 50% der Söhne, 50% der Töchter sind Konduktorinnen.
- Bei Verwandtenehen besteht in betroffenen Familien ein hohes Risiko.

Wie ist nun der Vererbungsmodus bei einem *X-chromosomal-dominanten Leiden*?

Er unterscheidet sich vom X-chromosomal-rezessiven Erbgang dadurch, daß nicht nur die Hemizygoten, sondern auch die (weiblichen) heterozygoten Träger Krankheitserscheinungen aufweisen. Unter den Merkmalsträgern findet man daher Männer wie Frauen (Abb. 2.44).

- Die Söhne befallener Männer sind jedoch merkmalfrei, da sie ihr einziges X-Chromosom von der gesunden Mutter geerbt haben. Dafür sind alle

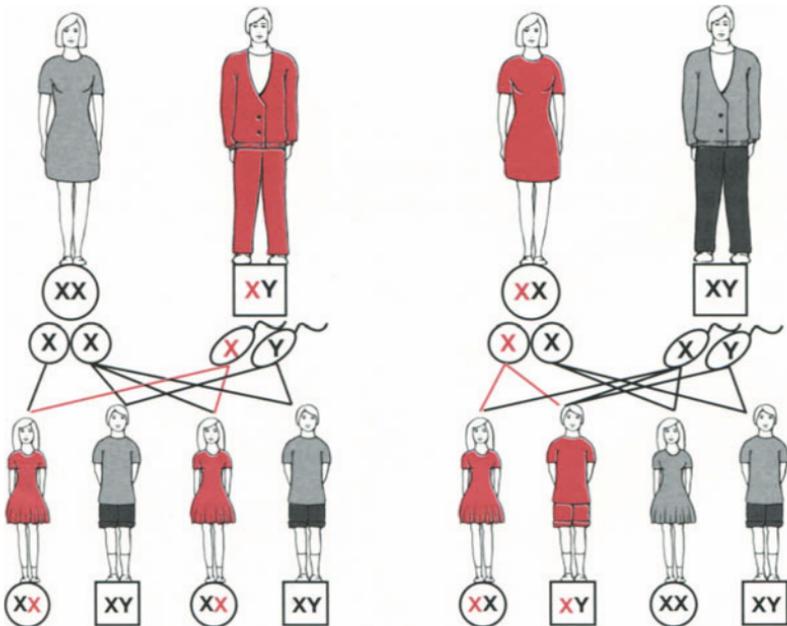


Abb. 2.44a, b. X-chromosomal-dominanter Erbgang

Töchter von männlichen Merkmalträgern ebenfalls Merkmalträger, und die Hälfte ihrer Schwestern ebenso.

- Unter den Kindern weiblicher Kranker findet sich in Analogie zum autosomal-dominanten Erbgang eine 1:1 Aufspaltung ohne Rücksicht auf das Geschlecht.

Männliche Merkmalträger haben also ihre Krankheit immer von der Mutter geerbt. Ihre Geschwister zeigen eine 1:1 Aufspaltung ohne Rücksicht auf das Geschlecht. Weibliche Merkmalträger können die Krankheit sowohl vom Vater als auch von der Mutter geerbt haben. Wir sehen also, daß es, zumal wenn dem Arzt wenig Material aus dem Stammbaum einer Familie zur Verfügung steht, häufig schwierig sein kann, einen X-chromosomal-dominanten Erbgang von einem autosomal-dominanten abzugrenzen.

2.5 Geschlechtschromosomen (Gonosomen) und genotypische Geschlechtsbestimmung

Wir haben bei der Besprechung des menschlichen Karyotyps bereits die Funktion der Gonosomen angesprochen. Beim Menschen enthält jede Oozyte stets ein X-Chromosom, Spermien können jedoch ein X- oder ein Y-Chromosom enthalten.

Verschmilzt in der Zygote eine Oozyte mit einem X-Spermium, so wird sich daraus ein Mädchen entwickeln (Gonosomen:XX), verschmilzt sie mit einem Y-Spermium, so entwickelt sich ein Junge (Gonosomen:XY). Beim Menschen ist also das Geschlecht *genotypisch* festgelegt, wobei das Geschlechtschromosom des Spermiums über das Geschlecht entscheidet.

Es sei hier erwähnt, daß dies keineswegs bei allen Lebewesen der Fall ist. Auch gibt es Lebewesen mit anderen Formen genotypischer Geschlechtsbestimmung. So haben bei einigen Vögeln, Fischen und Schmetterlingen die Weibchen verschiedene und die Männchen gleiche Geschlechtschromosomen. Bei Wanzen hat das Weibchen XX, das Männchen dagegen nur ein X-Chromosom.

Wir haben uns nun mit der Frage zu beschäftigen, auf welche Weise die Gonosomen die Ausbildung eines bestimmten Geschlechts beeinflussen. Embryonal wird das Gonadensoma bisexuell angelegt. Das Y-Chromosom induziert über ein auf ihm lokalisiertes Gen, den **Testis determinierenden Faktor (TDF)**, in diesem ursprünglich unspezifischen Blastem die Entwicklung von interstitiellen Hodenzellen. Diese prägende Wirkung des Y-Chro-

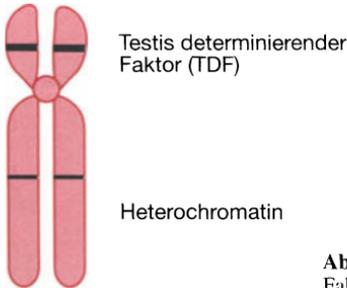


Abb. 2.45. Lokalisation des Testis determinierenden Faktors (TDF)

mosoms setzt sich selbst dann durch, wenn außer dem Y-Chromosom nicht, wie im normalen Fall, ein X-Chromosom, sondern mehrere X-Chromosomen vorhanden sind.

Wie ist jedoch die Tatsache zu verstehen, daß sich selbst bei Anwesenheit von mehreren X-Chromosomen das Y-Chromosom in seiner Wirkung durchsetzt? Die Wirkung des Y-Chromosoms auf das Blastem der Gonaden geht der Wirkung des X-Chromosoms um einige Wochen voraus. In der Entwicklungsphase, in der normalerweise das X-Chromosom zu wirken beginnen sollte, ist die Gonadenanlage durch das Y-Chromosom bereits irreversibel geprägt.

Wir werden solche Fälle in Kap. 2.7.5 noch ausführlich besprechen. Das genotypische Geschlecht des Menschen läßt sich durch **Karyotypisierung** seiner Chromosomen bestimmen (s. Kap. 4.1.3). Eine solche Untersuchung des genotypischen Geschlechts benötigt der Arzt z. B. zur Diagnose von Chromosomenfehlverteilungen der Gonosomen. Es sei aber an dieser Stelle noch eine andere sehr elegante Methode erwähnt, die speziell erlaubt, das genetische Geschlecht des Menschen sehr schnell und einfach festzustellen:

Es lassen sich nämlich in den Zellkernen der meisten Gewebe weiblicher Personen nach Anfärben der Kerne Chromatinverdichtungen nachweisen, die an der Kernmembran liegen. Man findet nie mehr als ein Chromatinkörperchen pro Zellkern. Sehr einfach ist dieses als **Geschlechtschromatin, Sex-Chromatin** oder auch nach seinem Entdecker als **Barr-Body** bezeichnete Gebilde in Zellkernen eines Mundschleimhautabstriches nachzuweisen (Übersicht 2.21).

Ebenso sind in den segmentkernigen Leukozyten weiblicher Personen analoge Chromatinverdichtungen als „**Drumsticks**“ oder Trommelschlegelfortsätze nachweisbar. In männlichen Zellkernen wird eine solche Chromatinverdichtung dagegen nicht gefunden. Diese Chromatinverdichtung ist nach einer Hypothese von M. Lyon eines der beiden X-Chromosomen der Frau (Übersicht 2.22). Nach dieser Hypothese ist in jeder Zelle eines weibli-

Übersicht 2.21. Genotypische Geschlechtsbestimmung des Menschen im Interphasekern

| Diagnose | Genotyp |
|--------------------------|--|
| <i>Kein Barr-Body:</i> | XY (normaler Mann) X0 (Turner-Syndrom) |
| <i>Ein Barr-Body:</i> | XX (normale Frau) XXY (Klinefelter-Syndrom) |
| <i>Zwei Barr-Bodies:</i> | XXX (Triple-X-Syndrom) XXXYY |
| <i>Ein F-Body:</i> | XY (normaler Mann) |
| <i>Zwei F-Bodies:</i> | XXY |

Übersicht 2.22. Die Lyon-Hypothese

- In jeder weiblichen Zelle wird eines der beiden X-Chromosomen inaktiviert.
- Die Inaktivierung findet um den 12.–16. Tag der Embryonalentwicklung statt.
- Die Wahl des inaktivierten X-Chromosoms ist zufällig, wird aber in allen Folgezellen dieser Stammzelle beibehalten.
- Die chromosomale Konstitution im weiblichen Organismus kann als genetisches Mosaik betrachtet werden, wenn Heterogenie bei Allelen des X-Chromosoms besteht.
- Das inaktive X-Chromosom kann als Sex-Chromatin dargestellt werden.
- Das inaktivierte X-Chromosom ist in der Mitose spät replizierend, jedoch ist die Inaktivierung nicht vollständig, wie auch an gonosomalen Chromosomenfehlverteilungen ersichtlich.

chen Organismus immer nur eines der beiden vorhandenen X-Chromosomen aktiv, wobei in bestimmten Zellen einmal das eine, einmal das andere X-Chromosom inaktiviert sein kann. Die Inaktivierung beginnt bereits im frühen Embryonalstadium in allen weiblichen Zellen um den 12.–16. Tag der Embryonalentwicklung. Das inaktive X-Chromosom verbleibt auch in der Interphase im Gegensatz zu allen anderen Chromosomen in einem kondensierten Zustand, ist funktionell weitgehend inaktiv und kann durch Anfärben nachgewiesen werden. Man kann jedoch andererseits nicht annehmen, daß das zweite X-Chromosom vollständig und immer im inaktivierten Zustand vorliegt. Wäre dies der Fall, so wäre ein phänotypischer Unterschied weder zwischen normalen Frauen mit zwei X-Chromosomen und XO-Patientinnen noch zwischen normalen Männern und Patienten mit XXY-Klinefelter-Syndrom vorhanden.

Findet man bei einem Mann in den Zellkernen Sex-Chromatinkörperchen, so liegt ein **Klinefelter-Syndrom** vor.

Weibliche Patienten ohne Sex-Chromatinkörperchen sind genotypisch XO, besitzen also ein **Turner-Syndrom**. Bei Patienten mit mehr als zwei X-

Chromosomen findet man für jedes weitere X-Chromosom ein weiteres Sex-Chromatinkörperchen (Abb. 2.46).

Auch das Y-Chromosom des Mannes ist auf ähnlich einfache Weise nachweisbar. Es wird nach Anfärbung von Zellen in der Mundschleimhaut, in Haarwurzeln, in Leukozyten sowie in Spermien mit fluoreszierenden Kernfarbstoffen durch intensives Leuchten seiner langen Arme erkennbar (*F-*

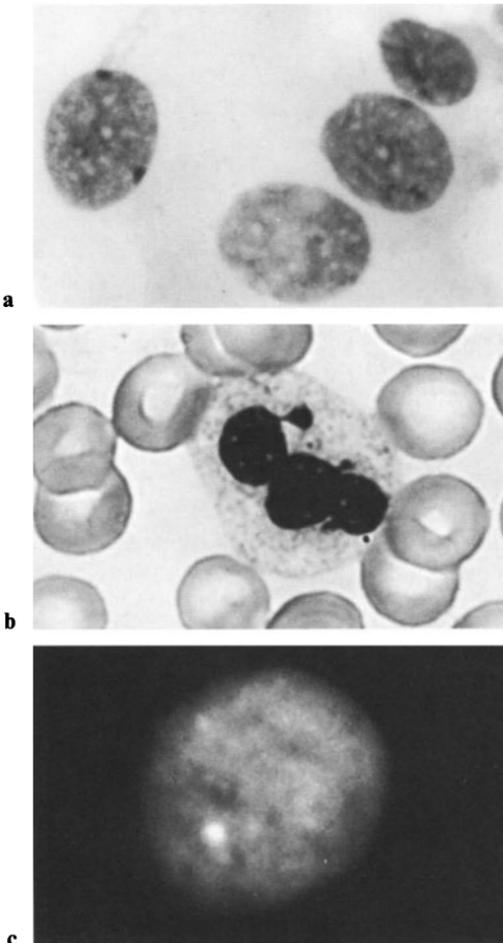


Abb.2.46. a Barr-Bodies in den Zellkernen einer Patientin mit XXX. b Drumstick einer normalen Frau mit XX. c F-Body eines Mannes

Body). Man findet also das Y-Chromosom mit dieser Methode als leuchtenden Punkt im Zellkern, und zwar auch im Interphasekern, wobei die fluoreszierenden Teile inaktiviertes, kondensiertes Chromosomenmaterial darstellen.

Es sei noch ergänzend auf einen interessanten Zusammenhang hingewiesen, der sich durch die beschriebene Inaktivierung eines X-Chromosoms im weiblichen Chromosomensatz ergibt. Besteht nämlich Heterozygotie in Allelen, die sich auf dem X-Chromosom befinden, so entsteht durch die zufällige Inaktivierung des einen oder anderen X-Chromosoms in den somatischen Zellen ein genetisches Mosaik.

2.6 Multiple Allele

Wir haben bisher nur von zwei möglichen Allelsituationen eines Gens gesprochen, so von dem Gen für weiße Blütenfarbe und seinem Allel für rote Blütenfarbe bei der Wunderblume, oder von dem Gen für Hämophilie A und seinem Normalallel. Tatsächlich kann aber ein Gen, das ja auf dem Chromosom eine lineare Anordnung besitzt, an einer Vielzahl von Stellen mutieren. Häufig mutiert nur ein einziges Nukleotid, und die anderen Basen der DNA bleiben unverändert. Wir bezeichnen die vielen verschiedenen Mutanten eines Gens als **Allele**. Ein Gen besitzt also eine sehr große Zahl „multipler Allele“.

Ein historisch berühmtes Beispiel für multiple Allele ist die **White-Serie** der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*. Untersucht man *Drosophila*-Mutanten mit veränderten Augenfarben, so findet man durch Kreuzungsversuche, daß mehrere unterschiedliche Mutationen am Ort des White-Gens liegen (Abb. 2.47).

So besitzt der

- normale Wildtyp (w^+) rote Augenfarbe,
- die Mutante „White“ (w) weiße Augen,
- die Mutante „White eosin“ (w^e) einen Eosinton,
- die Mutante „White apricot“ (w^a) aprikosenfarbene Augen usw.

Man fand insgesamt 16 verschiedene Allele, die sich in der Augenfarbe phänotypisch voneinander unterscheiden lassen. Derartige Reihen von verschiedenen Mutationen lassen sich an allen gut untersuchten Genen auffinden, doch kennt man nur wenige Fälle, die mit mehreren veränderten Phänotypen einhergehen.

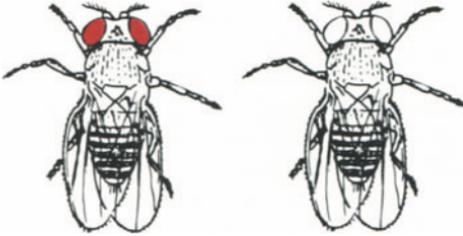


Abb. 2.47. Wildtyp (w^+) und Mutante „White“ (w) von *Drosophila melanogaster*

Ein anderes Beispiel sind die ABO-Blutgruppen des Menschen, denn auch die Unterschiede in den Blutgruppen A, B, AB und 0 gehen auf verschiedene Allele eines Gens zurück. Bezüglich des Vererbungsmodus der ABO-Blutgruppen wird auf Kap. 2.4.3 verwiesen.

2.7 Veränderungen im Genbestand (Mutationen)

Mutationstypen

In der Regel werden die Chromosomen und die auf ihnen lokalisierten Gene von Generation zu Generation unverändert weitergegeben. Das genetische Material bleibt also unverändert und wird bei der geschlechtlichen Fortpflanzung von Generation zu Generation von den Eltern über die Zygote nur neu kombiniert. Von dieser Regel gibt es jedoch Ausnahmen. Von Zeit zu Zeit treten nämlich Erbänderungen (**Mutationen**) auf. Das Auftreten solcher Mutationen erfolgt meist spontan, und wir können keinen erkennbaren Grund dafür angeben. Die spontanen Mutationen lassen sich je nach Art der Veränderung in drei Gruppen einteilen.

1. Numerische Chromosomenmutationen,
2. Strukturelle Chromosomenmutationen,
3. Genmutationen.

Numerische Chromosomenmutationen sind Veränderungen der Chromosomenzahl (*Aneuploidien*). Sie können durch meiotische oder mitotische Non-disjunction-Prozesse oder durch Chromosomenverlust eintreten. Man bezeichnet Zellen

- die ein oder mehrere Chromosomen zu viel haben, als **hyperploid**,
- die ein oder mehrere Chromosomen zu wenig haben, als **hypoploid**.

Beim Menschen sind hypoploide Zellen normalerweise nicht lebensfähig. Hyperploide Zellen können durchaus lebensfähig sein, aber sie erzeugen beim Menschen Mißbildungen verschiedenen Schweregrades. Beispiele hierzu werden wir noch im einzelnen kennenlernen (Kap. 2.7.5). Auch bei hypoploiden Zellen gibt es Ausnahmen. So ist der Verlust eines X- oder Y-Chromosoms durchaus mit dem Leben vereinbar, führt aber zu Anomalien in der Entwicklung. Der Verlust eines Autosoms ist immer letal.

Ein anderer Mechanismus, der zu Veränderungen der Chromosomenzahl führt ist die **Polyplodisierung**. Sie ist eine Vermehrung um ganze Chromosomensätze. Beim Menschen beobachtet man nur **Triploidien** ($3n = 69$ Chromosomen) **Tetraploidien** dagegen sind nicht mehr mit der Entwicklung eines Embryos vereinbar.

Strukturelle Chromosomenmutationen gibt es in vielfältiger Weise (Übersicht 2.23). Man bezeichnet sie je nach Strukturveränderung als Deletionen, Duplikationen, Insertionen, Inversionen oder Translokationen (Kap. 2.7.4).

Grundsätzlich können strukturelle Chromosomenmutationen an jeder Stelle des Genoms auftreten.

Sowohl numerische als auch teilweise strukturelle Chromosomenmutationen lassen sich relativ leicht unter dem Mikroskop diagnostizieren; mit dieser Analysemethode bleiben uns jedoch **Genmutationen** verborgen, die bisher nur in relativ wenigen Fällen durch biochemische Methoden nachweisbar sind. Allerdings gelingt es in atemberaubender Geschwindigkeit zunehmend spezifische Genmutationen des Menschen mit molekularbiologischen Methoden nachzuweisen. Dabei ist dieser Nachweis unabhängig von der

Übersicht 2.23. Die Einteilung der Chromosomenmutationen

| | |
|--|---|
| Numerische Chromosomenmutationen (Aneuploidien): | <ul style="list-style-type: none"> ● Hyperplodien (Beispiel: $2n+1$=Trisomie) ● Hypoploidien (Beispiel: $2n-1$=Monosomie) ● Polyplodien (Beispiel: $3n$=Triploidie) |
| Strukturelle Chromosomenmutationen: | <ul style="list-style-type: none"> ● Deletion (Verlust eines Chromosomensegments) ● Duplikation (Verdoppelung eines Chromosomensegments) ● Insertion (Inkorporation eines Chromosomensegments) ● Inversion (Drehung eines Chromosomensegments um 180°) ● Translokation (Änderung der Position eines Chromosomensegments) |

Kenntnis des Genprodukts auf Proteinebene. Eine ganze Anzahl von Defektgenen des Menschen, die zu schweren Erbkrankheiten führen wurde auch bereits kloniert. Die verschiedenen Typen von spontanen Mutationen können sowohl in Keimzellen als auch in somatischen Zellen auftreten. Treten sie in Keimzellen auf, so werden sie, falls eine solche Keimzelle zur Befruchtung gelangt, auf die nächste Generation vererbt und von dieser, sofern sie die Lebens- und Fortpflanzungsfähigkeit des betreffenden Individuums nicht zerstören, auf die Folgegeneration.

Treten sie in Somazellen auf, so werden sie zwar nicht weitervererbt, können jedoch Nachteile verschiedenster Form für das betreffende Individuum verursachen. So können sie z. B. Zellklone bilden, die einen Selektionsvorteil gegenüber den nichtmutierten Zellen besitzen und auch zur tumorösen Entartung führen.

Mutagenitätsuntersuchungen

Die Häufigkeit, d. h. die Mutationsrate für solche Mutationen kann durch äußere Einflüsse, wie z. B. *ionisierende Strahlen* und bestimmte *chemische Stoffe*, mit denen der Mensch in Kontakt kommt, erhöht werden. Das genetische Material des Menschen und der belebten Natur sollte daher, soweit wie möglich, vor solchen vermeidbaren Belastungen, die von genetischen Polymorphismen im Bereich des Normalen ohne Erhaltungsnachteil bis zu einer Induktion schwerer Mißbildungen reichen, bewahrt werden.

Geeignete Untersuchungsmethoden, wozu vor allen Dingen Mutagenitätsuntersuchungen am Säugetier *in vivo* gehören, da sie das für den Menschen relevanteste Ergebnis liefern, stehen uns seit einigen Jahren zur Verfügung und werden auch in der Praxis, z. B. vor der Einführung neuer Pharmaka und Umweltchemikalien, angewandt. Eine wesentliche Rolle spielt hier die Untersuchung von *Schwellenwerten*. Dabei handelt es sich um Untersuchungen, welche Strahlendosen oder welche Dosen bestimmter mutagener chemischer Verbindungen vom Menschen ohne genetischen Nachteil aufgenommen und daher toleriert werden können. Grundsätzlich sollte jedoch unsere Umwelt soweit wie möglich von mutagenen Stoffen befreit werden. Wo das nicht möglich ist, sollten Nutzen (z. B. in der Therapie und Diagnose) und möglicher Schaden genau gegeneinander abgewogen werden.

Mutationsraten

Nachdem wir nun die verschiedensten Möglichkeiten spontaner Mutationen und die mögliche Erhöhung der Mutationshäufigkeit durch bestimmte chemische Agentien und ionisierende Strahlen erörtert haben, wollen wir zum

besseren Verständnis der Problematik noch einige Daten zur Häufigkeit spontaner mutativer Ereignisse nachtragen: Jedes 200. Kind, das geboren wird, ist Träger einer numerischen oder strukturellen Chromosomenaberration, die in der Keimzelle eines seiner Eltern neu entstanden ist. Hierbei sollte man sich darüber im klaren sein, daß diese Zahlenangabe auf mikroskopisch diagnostizierbaren Chromosomenaberrationen beruht. Ein Teil der Chromosomenaberrationen hingegen, besonders kleinere strukturelle Aberrationen, ist mikroskopisch nicht erkennbar. Vor allen Dingen der Pädiater wird also des öfteren mißgebildete Kinder vorfinden, deren Phänotyp auf eine genetische Ursache deuten könnte. Jedoch nur bei einem Teil wird sich die Erstdiagnose mikroskopisch verifizieren lassen, der Rest kann andere Ursachen haben, wobei jedoch aus den erwähnten Gründen häufig eine genetische Ursache nicht ganz auszuschließen ist.

Außer für Chromosomenmutationen läßt sich die Mutationsrate auch für dominante und X-chromosomal-rezessive Genmutationen berechnen. Man hat errechnet, daß die Mutationsraten für einzelne menschliche Gene in der Größenordnung zwischen 1×10^{-4} und 1×10^{-6} liegen können. Viele Gene weisen jedoch wesentlich geringere Mutationsraten auf.

Bei dominanten Erbleiden, die auf Genmutationen beruhen, finden wir um so häufiger sporadische Fälle im Verhältnis zum familiären Vorkommen, je schwerer das betreffende Leiden ist. Schwere dominant erbliche Leiden gehen nämlich häufig mit einer erheblichen Verringerung der Lebenserwartung einher, so daß die Probanden häufig das Fortpflanzungsalter überhaupt nicht erreichen, ganz abgesehen davon, daß die Heiratschance bei Trägern von dominanten Erbleiden wesentlich unter dem Durchschnitt der Bevölkerung liegt. Die Kinderzahl der Betroffenen ist ebenfalls oft geringer als im Durchschnitt der Bevölkerung, da die Träger durch die Kenntnis ihres eigenen „Lebenshandicaps“ potentiellen Kindern ein solches nicht zumuten wollen und daher auf solche verzichten. Erinnern wir uns, daß ein Träger einer dominant erblichen Anomalie, gleich ob er sie ererbt hat oder sie bei ihm durch Neumutation entstanden ist, diese im Durchschnitt auf die Hälfte seiner Kinder vererbt, die dann ebenfalls erkranken. Beim Vorkommen eines einzigen Kranken in einer sonst gesunden Familie kann es sich also durchaus um einen genetischen Defekt handeln. Der Arzt hat immer die Möglichkeit einer Neumutation in Betracht zu ziehen.

Mutationen und Tumoren

Somatische Mutationen können entweder zum Zelltod oder zu einer Vermehrung der betreffenden Zelle führen. Letzteres kann zu aberranten Zellklonen

führen, die entweder keinen Selektionsvorteil gegenüber den normalen Zellen besitzen und darum ohne größere Bedeutung sind, oder sie vermehren sich schneller als diese. Es kann auf diesem Wege nach einer gut bestätigten Hypothese zu einer malignen Vermehrung und damit zur Entstehung bösartiger Tumoren kommen. So ist z. B. beim Menschen bekannt, daß eine Deletion des Endes des langen Armes des Chromosoms 22 die Ursache der meisten Fälle chronischer myeloischer Leukämie, einer tumorartigen Wucherung unreifer weißer Blutkörperchen, darstellt (*Philadelphia-Chromosom*). Dieses deletierte Segment kann an den langen Arm von Chromosom 9 transloziert sein. Es handelt sich dabei um eine strukturelle Chromosomenaberration, die in der Zygote noch nicht vorhanden war, sondern erst später spontan in Blutstammzellen entstanden ist.

Weiter fand man in mehreren Fällen von *Retinoblastomen* eine Deletion des langen Armes eines D-Chromosoms in den Körperzellen der betreffenden Patienten.

Chromosomenanomalien werden auch bei vielen soliden Tumoren gefunden, wobei sich nicht selten schrittweise mehrfache Anomalien des Karyotyps mit Vervielfachung oder Fehlen bestimmter Chromosomen sowie strukturelle Chromosomenmutationen zeigen.

Auch bei einigen Erbkrankheiten beobachtet man, neben anderen Symptomen, ein gehäuftes Auftreten von sowohl gutartigen als auch bösartigen Tumoren (Übersicht 2.24).

Übersicht 2.24. Mutationen beim Menschen und ihre wichtigsten Folgen

| | Chromosomenmutationen (numerisch, strukturell) | Genmutationen |
|--|--|--|
| <i>In Keimzellen</i> (einschl. früher Furchungsstadien): | <ul style="list-style-type: none"> ● Aborte ● Mißbildungen | <ul style="list-style-type: none"> ● Anomalien mit Mendel'schem Erbgang |
| <i>In somatischen Zellen:</i> | <ul style="list-style-type: none"> ● Tumoren ● Mißbildungen durch Fruchtschädigung | <ul style="list-style-type: none"> ● Tumoren |

Mit diesen Ausführungen soll nicht etwa behauptet werden, daß alle Tumoren über spontane Mutationen entstehen müssen, es soll jedoch verdeutlicht werden, daß bestimmte Tumoren höchstwahrscheinlich über solche Prozesse entstehen können.

Eine Anhäufung spontaner Mutationen in Geweben und Organen wird heute auch als eine mögliche Ursache des Alterns angesehen.

2.7.1 Genmutationen

Wir haben im Kap. 2.7 die verschiedenen Mutationstypen in numerische und strukturelle Chromosomenmutationen und in Genmutationen unterteilt. Dabei ist die Einteilung in strukturelle Chromosomenmutationen und Genmutationen letztlich eine Einteilung nach der Größe der strukturellen Umwandlung. Während die ersteren häufig mikroskopisch sichtbar sind, handelt es sich bei den letzteren um mikroskopisch nicht sichtbare, kleine molekulare Änderungen. Da wir bereits die Struktur und die Replikation der DNA kennen, können wir nun die Vorgänge bei Genmutationen auf molekularer Ebene diskutieren.

Genmutationen führen zu Änderungen der Basensequenz der DNA. Solche Änderungen bedeuten also, daß ein oder mehrere Nukleotide aus der DNA-Kette herausgenommen, hinzugefügt oder durch andere ersetzt werden. Ein Verlust eines oder mehrerer Nukleotide wäre eine *Deletion* im molekularen Bereich. Eine Einfügung neuer Nukleotide bezeichnet man als *Insertion*; häufig ist diese analog der Duplikation bei strukturellen Chromosomenmutationen und kann durch ungleiches crossing-over entstehen.

2.7.2 Folgen von Genmutationen in Strukturgenen

Das Ersetzen eines Nukleotids durch ein anderes, das eine andere Base trägt, kann durch zufällige Replikationsirrtümer oder unter der Wirkung bestimmter Moleküle geschehen. Wir kennen heute eine Anzahl chemischer Agentien, durch die ein einziges Nukleotid gegen ein anderes ausgetauscht wird.

Der molekulare Wirkungsmechanismus dieser Agentien ist teilweise bereits gut geklärt, wie der Übersicht 2.26 zu entnehmen ist. Inwieweit auch spontane Replikationsirrtümer ohne den Einfluß anderer Moleküle vorkommen, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden. Jedenfalls führen Änderungen der Nukleotidsequenz zu Änderungen im genetischen Code. Die Folgen können vielfältig sein. So kann eine solche Änderung über die Transkription und die Translation zu Veränderungen in der Aminosäuresequenz der gebildeten Proteine führen.

Ist die Nukleotidsequenz an ganz bestimmten Stellen mutiert, z. B. in einem Terminationscodon, so springt die RNA-Polymerase nicht herunter und es kommt zur Überlesung der Terminationsstelle. Die Folge ist eine Verlängerung der m-RNA und auf der Grundlage der Translation die Bildung einer Nicht-Sinn-Polypeptidkette. Auch kann ein Terminationscodon durch Mutation an einer dafür nicht vorgesehenen Stelle neu entstehen. Die Folge ist ein zu früher Kettenabbruch.

Durch Deletion oder Insertion eines Nukleotids kommt es zu einer Verschiebung des Ablesemusters des Triplets. Damit können völlig andere Aminosäuren zu einer Polypeptidkette verknüpft werden. Man bezeichnet eine solche Mutation als eine „*frame shift*“-Mutation.

Durch die Degeneration des genetischen Codes kann es aber auch zu einem Nukleotidaustausch ohne Veränderungen der Aminosäuresequenz kommen. Man bezeichnet solche Mutationen als „*same-sense*“-Mutationen.

Weiterhin kann die Promotor-Region mutiert sein. Dies kann zu einem völligen Ausfall der Transkription für das nachfolgende Gen führen. Man spricht in diesem Falle von einem *Pseudogen*.

2.7.3 Spontane und induzierte Mutationen

Spontane Mutationen treten mit einer bestimmten statistischen Gesetzmäßigkeit als seltene Ereignisse auf, wobei allerdings die Mutationsraten für die verschiedenen menschlichen Loci unterschiedlich sind. Bei der Gesamtmenge des genetischen Materials des Menschen läßt sich aus der statistischen Wahrscheinlichkeit errechnen, daß kein Mensch geboren wird, der nicht mindestens eine oder mehrere spontane Neumutationen trägt. Allerdings bleiben diese im Regelfall ohne Konsequenzen, da sie entweder in nicht-kodierender DNA oder an funktionell unwichtiger Stelle der kodierenden DNA auftreten. Ausnahmen hiervon wurden weiter oben beschrieben.

Ionisierende Strahlen sind in der Lage, die „spontane“ Mutationsrate für alle Arten von Mutationen zu erhöhen. Dabei entstehen durch die Strahleneinwirkungen keine prinzipiell neuen Veränderungen an der DNA, die nicht auch spontan entstehen könnten, sondern die spontane Mutationsrate wird nur heraufgesetzt. Für eine Mutationsauslösung ist im allgemeinen eine direkte Strahleneinwirkung auf die betroffene Zelle erforderlich (Abb. 2.48).

Für den Arzt ist die Kenntnis einiger Zahlenwerte wichtig (Übersicht 2.25). So schätzt man, daß die Strahlendosis beim Säugetier, die geeignet ist, die spontane Mutationsrate zu verdoppeln, bei akuter Bestrahlung ca. 50 R, bei chronischer Bestrahlung ca. 200 R beträgt. Auffallend ist, daß die akute Bestrahlung von 50 R den gleichen Schaden erzielt wie die vierfach höhere chronische Bestrahlung. Tatsächlich wissen wir aber aus experimentellen Befunden an Säugetieren, daß eine einmalige akute Bestrahlung von Keimzellen eine wesentlich stärkere genetische Wirkung hat als eine extrem chronische Bestrahlung mit der gleichen Dosis. Die Ursache hierfür ist unbekannt. Auch sehr kleine Dosen sind nicht ungefährlich, denn grundsätzlich kann eine einzige Ionisierung im Bereich der DNA durch ein einziges Strah-

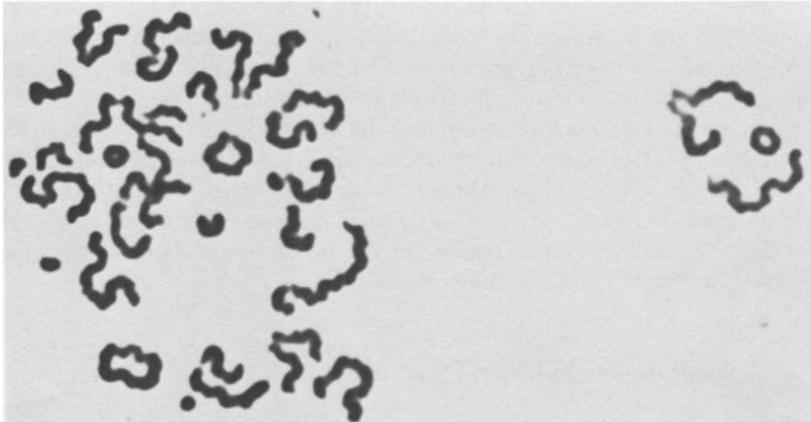


Abb. 2.48. Verschiedene strukturelle Chromosomenmutationen in einer Metaphase II-Oozyte einer Laboratoriumsmaus nach Strahlenbehandlung. Es sind vor allem Ringchromosomen und Chromosomenfragmente zu erkennen. (Reichert, W., Hansmann, I., Röhrborn, G.: Humangenetik 28:35–38, 1975)

lungsquantum einen genetischen Defekt verursachen. Außer einer Belastung durch künstliche Strahlenquellen, wie z. B. durch die Röntgendiagnostik, ist der Mensch selbstverständlich auch einer Strahlung aus natürlichen Quellen, wie kosmische Strahlung, Radioaktivität usw., ausgesetzt. Die Gonaden des Menschen werden im Laufe einer Generationszeit (ca. 30 Jahre) mit ca. 3–5 R aus natürlichen Quellen belastet.

Die spontane Mutationsrate kann auch durch eine Reihe chemischer Stoffe erhöht werden, besonders durch solche, die leicht mit der DNA reagieren.

Übersicht 2.25. Einige Angaben zur Berechnung von Strahlenbelastungen nach der neuen und der alten Nomenklatur

Strahlendosis: *Neu:* 1 Coulomb/kg (C/kg), *Alt:* 1 Röntgen (R) = $2,08 \times 10^9$ Ionenpaare pro m^3 Luft = $2,58 \times 10^{-4}$ C/kg

Strahlen absorbierende Dosis: *Neu:* 1 Gray (Gy) = 1 J/kg = 100 rad = 100 Röntgen (R), *Alt:* 1 rad (radiation absorbed dose) = 100 erg/g = Energiedosis

Strahlenbelastung: *Neu:* 1 Sievert (Sv) = $\text{QF} \times \text{Gy}$ = 1 J/kg = 100 rem, *Alt:* 1 rem (radiation equivalent men) = $\text{QF} \times \text{rad}$

QF = Faktor, der mit dem Strahlentyp variiert und hauptsächlich von seiner Energieentladung abhängt

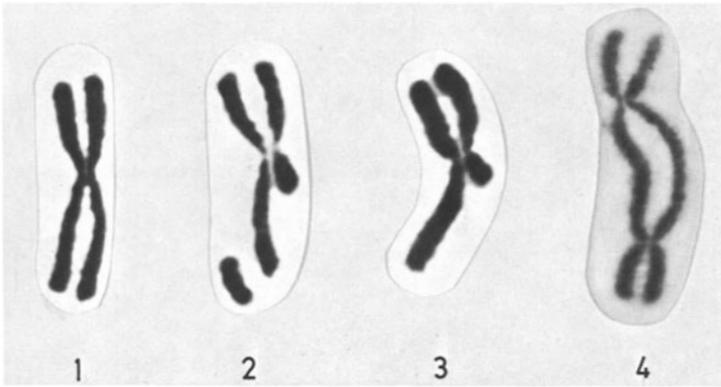
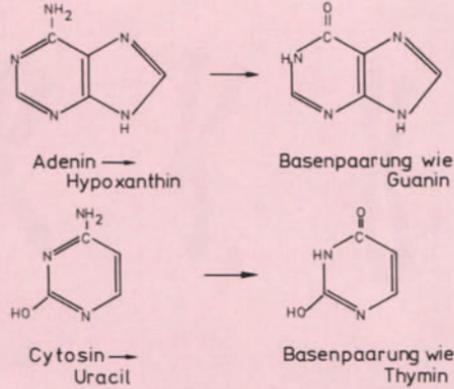


Abb. 2.49. Beispiele struktureller Chromosomenmutationen, induziert durch das Zytostatikum Cyclophosphamid und experimentell an Laboratoriumssäugetieren nachgewiesen. 1 Normales Chromosom eines Hamsters. 2 Chromosom mit einem Chromatidenbruch. Das Bruchstück ist disloziert und mit dem homologen Teil der anderen Chromatide gepaart. 3 Chromatidendeletion. Das abgebrochene Chromatidenstück ist der Zelle verlorengegangen. 4 Verschmelzung zweier Chromosomen zu einem dizentrischen Chromosom

Übersicht 2.26. Der molekulare Mechanismus chemischer Mutagene

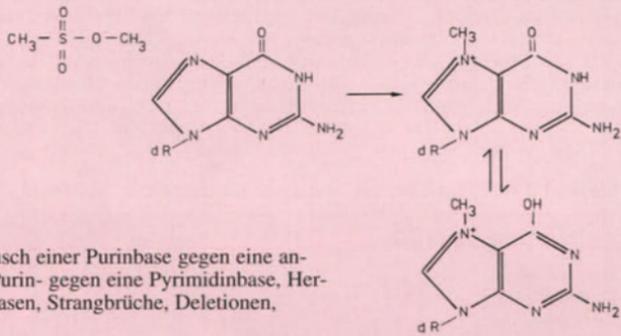
| Mutagen | Mechanismus |
|---|-------------|
| <p><i>Basenanaloga</i> [5-Bromuracil] Einbau während der Replikation</p> | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 5-Bromuracil paart in der Ketoform während der Replikation anstelle von Thymin mit Adenin 2. In der selteneren Enolform verhält es sich wie Cytosin und paart mit Guanin 3. Ergebnis: A-T wird in G-C und G-C in A-T umgewandelt | |

Nitrite
Desaminierung von
Adenin und Cytosin
in der nicht-
replizierenden DNA

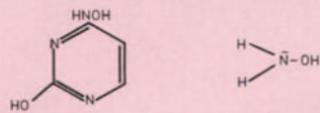


Ergebnis: A-T wird in G-C
und G-C in A-T umgewandelt

Alkylierende Agentien
Methyl-methan-
sulfonat

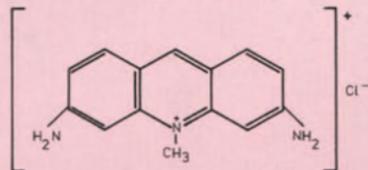


Hydroxylamine



Ergebnis: Hydroxylamin reagiert mit Cytosin. Durch die tautomere Umlagerung paaren die Derivate mit Adenin statt mit Guanin

Acridinderivate
[Trypaflavin]



Die Acridinderivate schieben sich zwischen zwei Basenpaare, dadurch Einbau zusätzlicher Basen oder Fortfall einiger Nucleotide infolge Replikationsfehler Ergebnis: Es kommt zu einer Rasterverschiebung

Wir kennen heute eine ganze Anzahl von Verbindungen, die eine mutagene Wirkung besitzen. Zu ihnen zählen auch Agentien, die als Arzneimittel Anwendung finden. So ist z. B. für eine Reihe von Zytostatika eine mutagene Wirkung beim Säugetier, einschließlich des Menschen, nachgewiesen (Abb. 2.49).

Viele Zytostatika gehören zu den sog. alkylierenden Agentien. Bei dieser Substanzgruppe ist der mutagene Wirkmechanismus aufgeklärt. Sie bewirken eine Alkylierung am N 7 des Guanins, was entweder zu DNA-Brüchen oder zu einer Vernetzung der DNA führen kann. Ein weiteres Beispiel für Mutagene sind die kanzerogenen Kohlenwasserstoffe, die sich beispielsweise im Zigarettenrauch finden. Wegen der Überschwemmung des Marktes mit chemischen Stoffen aller Art liegen gerade auf dem Gebiet der chemischen Mutagenese ernste Gefahren für die Zukunft. Eine Mutagenitätsuntersuchung aller Stoffe, mit denen der Mensch in Kontakt ist, sollte daher, sofern dies noch nicht geschehen ist, und dieses ist bei der Mehrheit der Stoffe der Fall, unbedingt durchgeführt werden (Übersicht 2.26).

2.7.4 Strukturelle Chromosomenaberrationen

Strukturelle Chromosomenaberrationen kommen beim Menschen seltener vor als numerische Aberrationen. Dennoch sollte man ihre Bedeutung nicht unterschätzen, da sie insgesamt doch relativ häufig sind und schwere Mißbildungen verursachen können. Eine genaue Abschätzung der Häufigkeit ist problematisch, da viele strukturelle Aberrationen vermutlich der Beobachtung entgehen, weil sie zum Absterben des Embryos führen, bevor dies als Spontanabort erkennbar wird. Die Zahl der möglichen strukturellen Chromosomenaberrationen ist praktisch unbegrenzt, da sie an den verschiedensten Stellen jedes Chromosoms auftreten können. Dies führt zu einer sehr großen Vielfalt an Phänotypen. Die exakte genetische Diagnostik struktureller Chromosomenaberrationen ist gegenwärtig nur begrenzt möglich, da die uns zur Verfügung stehenden zytologischen und biochemischen Techniken noch nicht völlig ausgereift sind.

Strukturanomalien teilt man je nach Art des chromosomalen Umbauvorganges in bestimmte Klassen ein. Die wichtigsten Strukturanomalien sind

- Deletionen,
- Translokationen,
- Duplikationen und
- Inversionen.

Bei Deletionen, Duplikationen und Inversionen handelt es sich um Strukturumbauten, die auf Einzelchromosomen beschränkt sind. An Translokationen sind im allgemeinen zwei oder mehr Chromosomen beteiligt.

Deletionen

Von einer Deletion spricht man, wenn ein Teil eines Chromosoms verlorengegangen ist (Abb. 2.50). Durch einen solchen Vorgang entsteht in der Zelle immer ein zentrisches (mit einem Zentromer) und ein azentrisches Chromosomen-Fragment (ohne Zentromer). Letztgenanntes geht im Mitose- und Meioseverlauf in der Regel verloren, da es keine Ansatzstelle für die Spin-

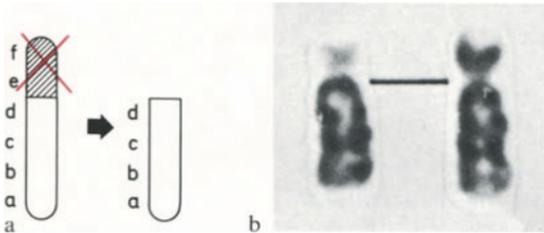


Abb. 2.50. a Schema zur Entstehung von Deletionen, b Chromosomenbeispiel. (Aus der Abteilung Zytogenetik des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Heidelberg)



Abb. 2.51. Kind mit Cri-du-chat-Syndrom. (Aus der Abteilung Zytogenetik des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Heidelberg)

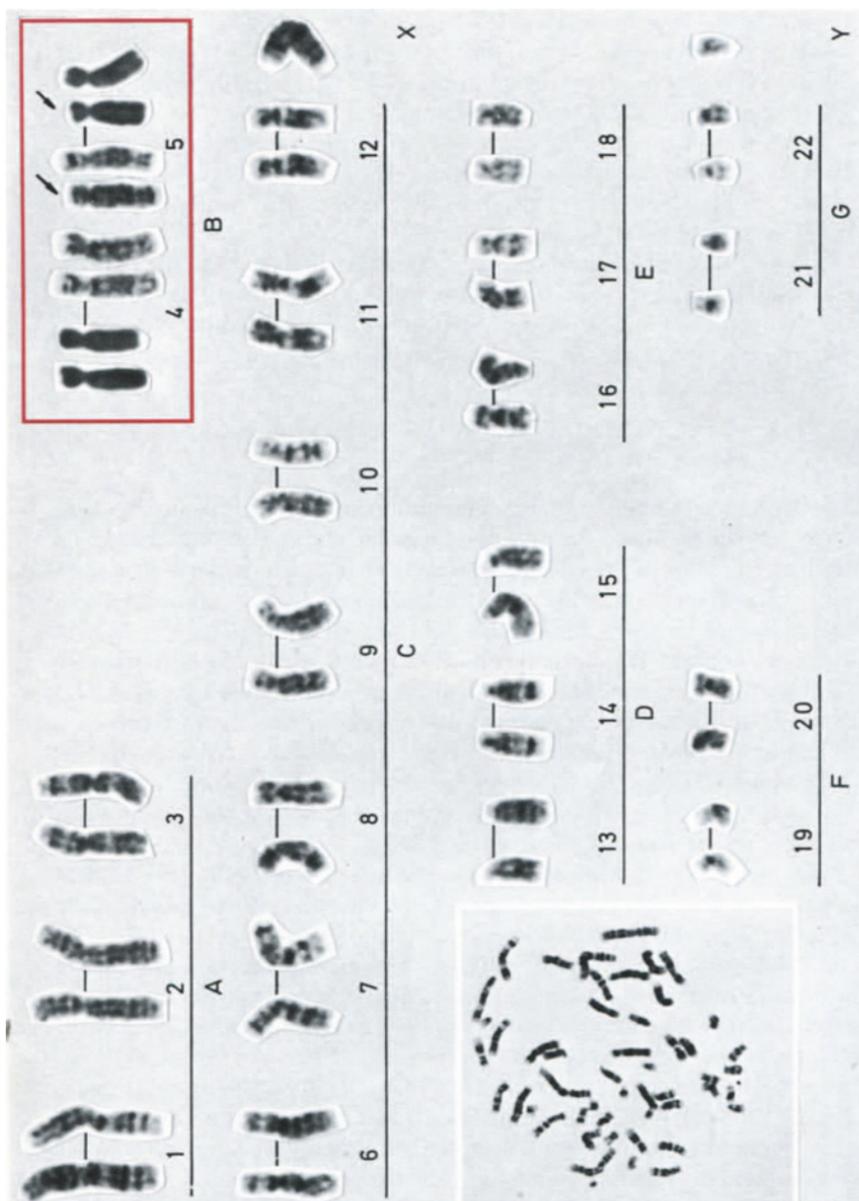
delfaser besitzt. Die Entstehung azentrischer Fragmente und der dadurch bedingte Verlust von genetischem Material ist die Ursache dafür, daß größere Deletionen häufig bereits im heterozygoten Zustand zu Letaleffekten sowohl teilweise in der Zygote als auch während der Embryonalentwicklung führen.

Manche Deletionen verhindern zwar nicht die Lebensfähigkeit, führen dann aber häufig zu schweren Mißbildungen. Als Beispiel sei hier das sogenannte Cri-du-chat-Syndrom (Katzenschrei-Syndrom) genannt. Bei diesem Syndrom liegt eine Deletion des kurzen Armes (oder eines Teils davon) des Chromosoms 5 vor. Kinder mit dieser Deletion schreien als Neugeborene und Säuglinge vergleichbar dem Laut junger Katzen (Name!). Sie bleiben in ihrer körperlichen und geistigen Entwicklung im Vergleich zu Normalkindern zurück. Dem Arzt fallen sie auch durch einen weiten Augenabstand auf (Abb. 2.51 und 2.52).

Translokationen

Translokationen (Abb. 2.53) sind chromosomale Strukturveränderungen, in deren Verlauf entweder ein Chromosomensegment in einer neuen Lage im gleichen Chromosom eingebaut oder auf ein anderes Chromosom übertragen wird. Auch können zwei Segmente zwischen homologen oder inhomologen Chromosomen wechselseitig ausgetauscht werden. Im letzten Falle – häufig wird der Terminus Translokation ausschließlich in diesem Sinne verstanden – müssen zwei verschiedene Chromosomenstücke abbrechen, also zwei Bruchereignisse auftreten, die dann wechselseitig ausgetauscht werden. Man spricht hier korrekt von einer **reziproken Translokation**. (Abb. 2.54). Von einer **nichtreziproken Translokation** spricht man, wenn z. B. ein Stück eines X-Chromosoms oder eines anderen Chromosoms abbricht und auf ein anderes Chromosom übertragen wird (Abb. 2.55).

Bei reziproken Translokationen kann nach dem Austausch der Fragmente jedes der beiden beteiligten Chromosomen noch ein Zentromer besitzen. Weitere mitotische Zellteilungen können dann ungestört ablaufen. Ist aber ein Translokationschromosom aus zwei Fragmenten hervorgegangen, die beide ein Zentromer enthalten, und enthält daher das reziproke Translokationschromosom kein Zentromer, so kommt es zu einem Verlust des „azentrischen“ Chromosoms und zur Brückenbildung und zum Zerreißen des dizentrischen Chromosoms im Verlauf der Mitose. Die Zelle ist also nicht stabil, und der Effekt ist gewöhnlich letal. Stabile reziproke Translokationen haben dagegen normalerweise keine Folgen für den Phänotyp, denn es ist ja weder chromosomales Material verlorengegangen noch solches dazugekommen, nur die Anordnung in den Kopplungsgruppen wurde verändert.



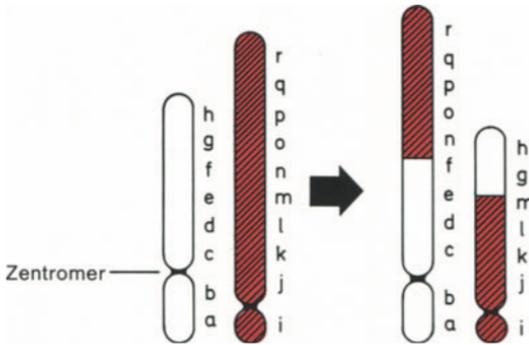


Abb. 2.53. Schema zur Entstehung einer reziproken Translokation

Von einer **zentrischen Fusion** (Abb. 2.56 und 2.57) oder einer **Robertson'schen Translokation** spricht man dagegen, wenn bei zwei akrozentrischen Chromosomen die kurzen Arme in der Nähe des Zentromers abbrechen und diese beiden Chromosomen miteinander in der Gegend des Zentromers verschmelzen. So entsteht ein Translokationschromosom, das aus den langen Armen zweier akrozentrischer Chromosomen besteht. Das reziproke Translokationsprodukt, das aus den kurzen Armen besteht, wird in den Zellen nicht mehr aufgefunden. Die Träger solcher Translokationen haben nur 45 Chromosomen, wobei ihnen das genetische Material der kurzen Arme zweier akrozentrischer Chromosomen fehlt. Dennoch sind sie in der Regel phänotypisch normal. Offenbar ist der genetische Informationsgehalt der kurzen Arme so gering, daß er für eine normale Entwicklung keine Rolle spielt.

Doch wie verhalten sich solche zentrischen Fusionen oder Robertson'schen Translokationen in der Meiose? In der ersten meiotischen Teilung paaren sich die homologen Chromosomenabschnitte. Da von jedem Chromosom zwei homologe Partner vorhanden sind, erhalten wir im Normalfall *Bivalente*. Auch die homologen Abschnitte der Translokationsprodukte paaren sich in der Meiose. So paart sich bei einer zentrischen Fusion das Translokationschromosom, das aus den beiden langen Armen zweier akrozentrischer Chromosomen besteht, mit den langen Armen der beiden homologen akrozentrischen Chromosomen. Wir erhalten also ein *Trivalent*. Bei Trivalenten ist aber



Abb. 2.52. Karyotyp eines Kindes mit Cri-du-chat-Syndrom. In der B-Gruppe sind normalgefärbte und gebänderte Chromosomen einander gegenübergestellt. Beim Chromosom 5 fehlt im vorliegenden Fall nur ein Teil der kurzen Arme. (Aus der Abteilung Zytogenetik des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Heidelberg)

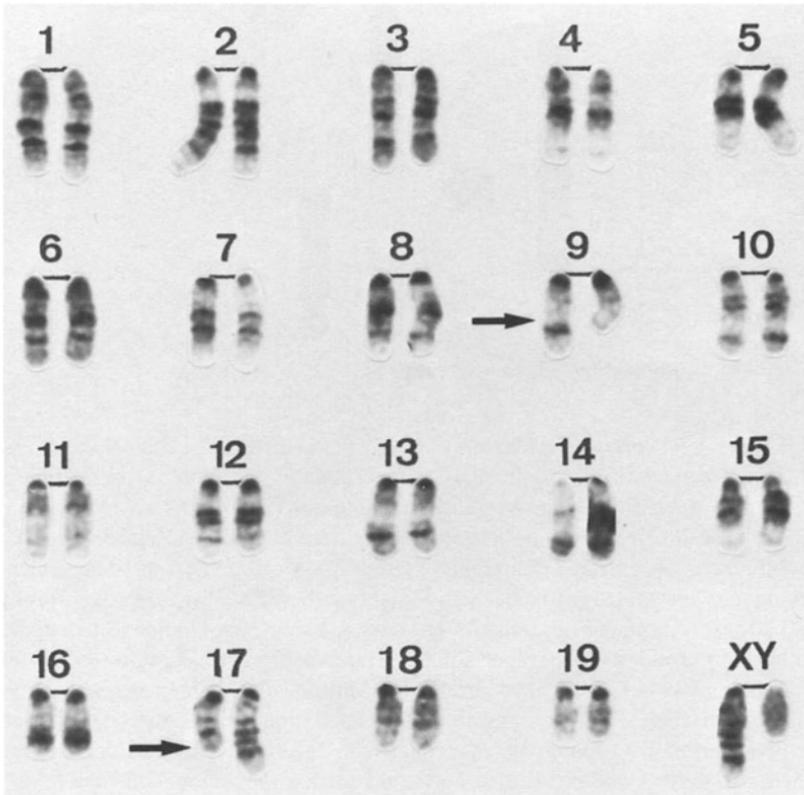


Abb. 2.54. Reziproke Translokation zwischen Chromosom 9 und Chromosom 17 der Maus mit Bruchstellen in den Banden 9D und 17E2 (Pfeile). Die Translokationsträger wurden unter den Nachkommen von männlichen Mäusen nach Behandlung mit 40 mg/kg Methylmethansulfonat beobachtet. (Mit freundlicher Genehmigung von J.-D. Adler, Institut für Säugetiergenetik GSF München).

im Gegensatz zu Bivalenten eine exakte polare Verteilung homologer Chromosomenabschnitte auf die Tochterzellen nicht mehr gewährleistet. Es können daher Gameten mit nichtbalanciertem Chromosomensatz entstehen. Ist also ein Elternteil Träger einer zentrischen Fusion, so kann diese Translokation sowohl in balancierter Form, als auch in nicht balancierter Form auf die Kinder weitergegeben werden (Abb. 2.58 a., b.).

Die nach der Ableitung zu erwartenden Fälle von Monosomie D und Trisomie D sind bisher nicht beobachtet worden. Offenbar ist in der Meiose ei-

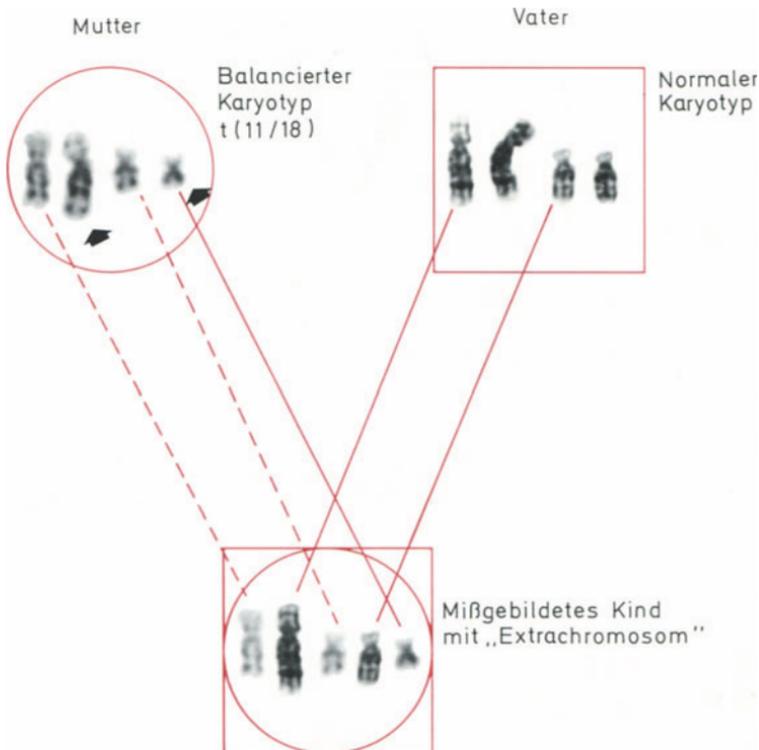


Abb. 2.55. Nichtreziproke Translokation eines Teils der langen Arme des Chromosoms Nr. 18 auf das Chromosom Nr. 11 (balanciert). Die Translokation führte bei dem Kind der Familie zu einer partiellen Trisomie 18, da das deletierte Chromosom nicht regelrecht verteilt wurde. Von den beiden Chromosomen Nr. 11 wurde das ohne Translokation vererbt. (Aus der Abteilung Zytogenetik des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Heidelberg)

ne regelmäßige Trennung von D und D/G garantiert. Dagegen kann auf diese Weise ein *Translokations-Down-Syndrom*, also eine Trisomie 21 entstehen (s. hierzu auch Kap. 2.7.5), da es sich bei dem an der zentrischen Fusion beteiligten Chromosom der G-Gruppe üblicherweise um das Chromosom 21 handelt. Allerdings beobachtet man unter Kindern von Trägern eines D/G-Translokations-Chromosoms weniger Fälle von Down-Syndrom als nach dem obigen Schema zu erwarten wäre, wonach ein Drittel aller lebenden Kinder trisom sein sollte.

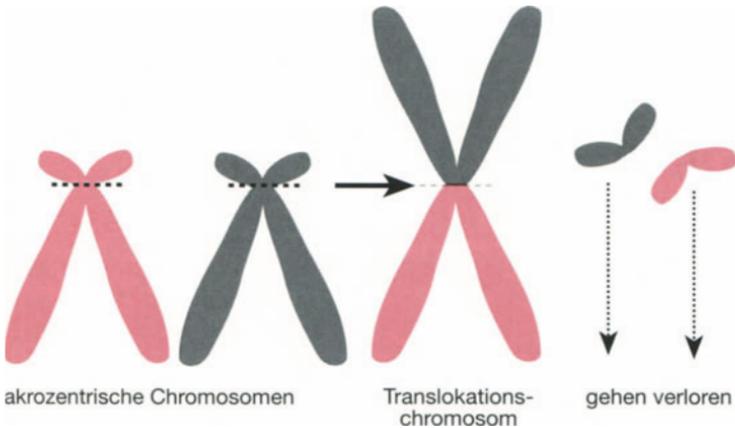


Abb. 2.56. Schema zur Entstehung einer zentrischen Fusion (die exakte Bruchstelle im Zentromerbereich ist nicht bekannt und daher in der Abbildung hypothetisch)



Abb. 2.57. Zentrische Fusion zwischen dem Chromosom 1 und 3 der Maus. Die Fusion ist auf dem Wege einer neuen Artabsplattung von *Mus musculus* zu *Mus musculus poschiavinus* evolutionär entstanden

Eine weitere seltene Entstehungsform von Down-Syndrom ist über eine G/G-Translokation gegeben. Das Translokationschromosom ist hier meist vom Typ 21/21, selten 21/22. Wie man sich analog dem Schema der Abb. 2.58a. ableiten kann, haben Personen mit einer Translokation 21/21 eine hundertprozentig ungünstige Erbprognose. Sie können weder gesunde Kinder zeugen, noch solche gebären. Ihre Gameten enthalten entweder das Translokationschromosom, das in der Zygote mit einem normalen Gamet

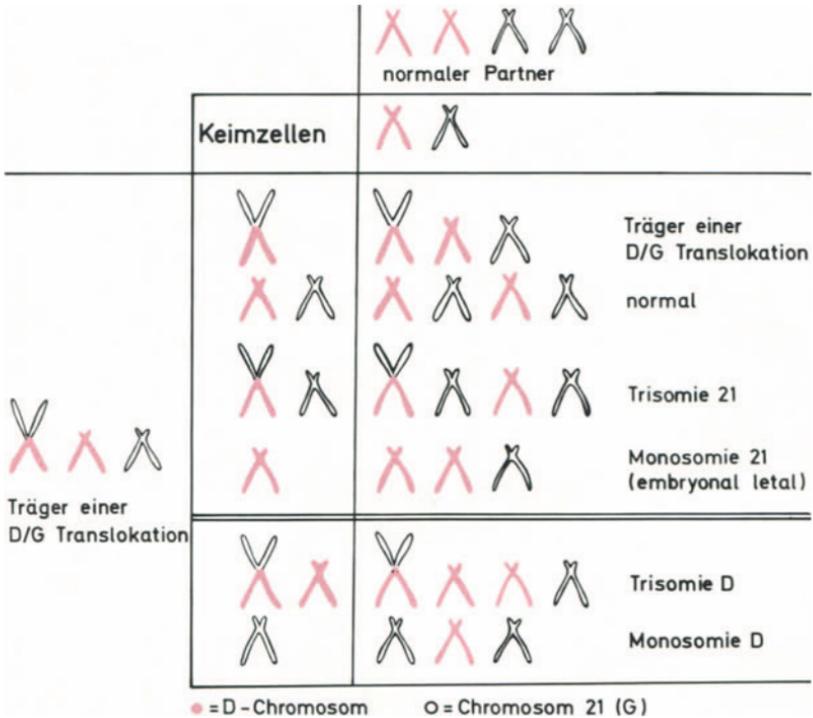


Abb. 2.58a. Theoretische Ableitung der Nachkommen eines Trägers einer zentrischen Fusion zwischen einem D- und einem G-Chromosom

verschmilzt, oder überhaupt kein Material des Chromosoms 21. Die hervorgehenden Zygoten tragen also entweder eine Translokations-Trisomie 21 oder eine Monosomie 21. Normale, auch für das Chromosom 21 diploide, Zygoten können nicht entstehen.

Duplikationen

Unter einer Duplikation (Abb. 2.59) versteht man ein zweimaliges Auftreten ein und desselben (kleineren oder größeren) Chromosomensegments im haploiden Chromosomensatz.

Als Ursache für das Entstehen von Duplikationen wird u. a. „illegitimes crossing over“ angesehen. Man nimmt an, daß ein Kontakt zwischen zwei homologen Chromosomen an nicht-homologen Stellen eintritt und so ein

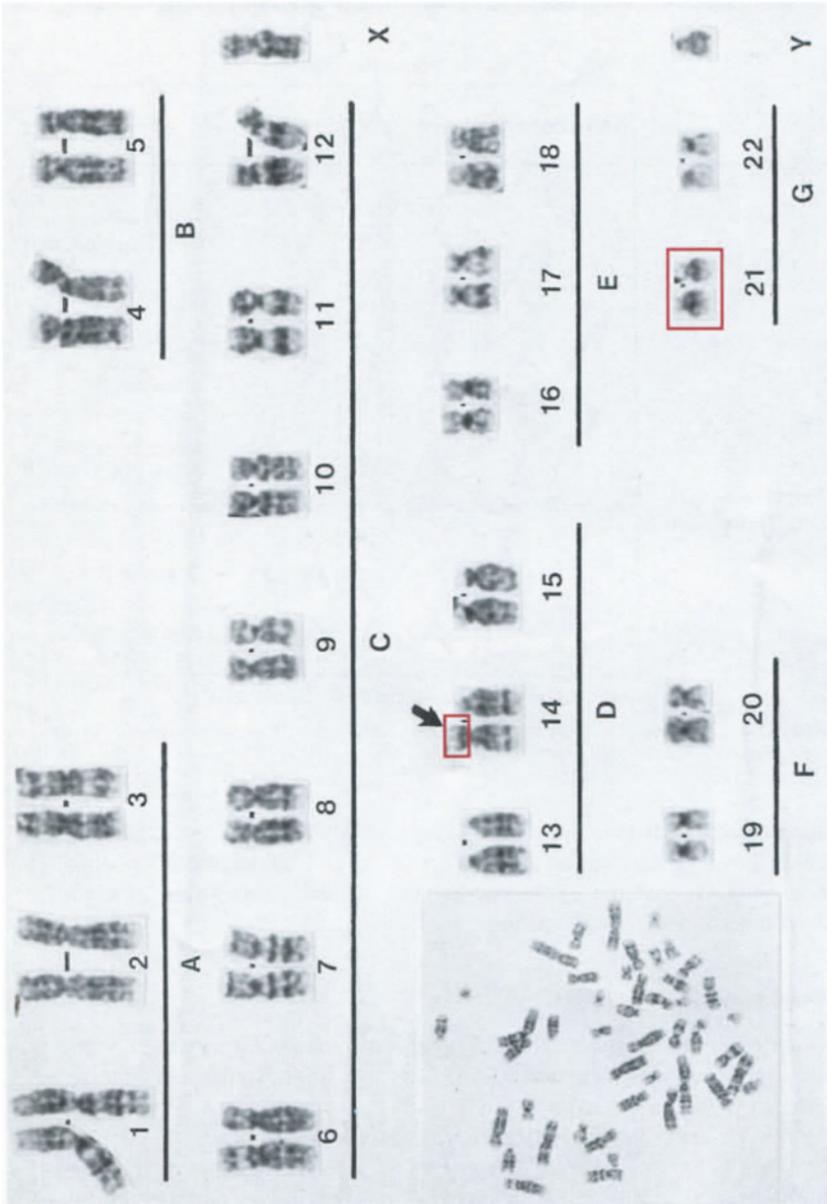


Abb. 2.58b. Translokationstrisomie 21

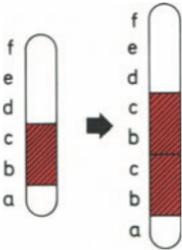


Abb. 2.59. Schema zur Entstehung von Duplikationen

Chromatidenstück des einen Chromosoms mit dem des anderen Chromosoms vereinigt wird. Genauer werden wir auf solche Vorgänge in dem Abschnitt Evolution (Kap. 6) eingehen, da gerade Duplikationen in der Evolution eine große Rolle bei der Entstehung neuer Gene gespielt haben.

Auch kann durch Chromosomenfragmentation oder Chromosomenbruch ein Teilstück eines Chromosoms oder einer Chromatide abgetrennt werden und dieses Stück dann an eine Bruchstelle des homologen Chromosoms bzw. der Chromatide angeheftet werden.

Inversionen

Bei einer Inversion (Abb. 2.60) handelt es sich um die Drehung eines Chromosomenstückes innerhalb eines Chromosoms um 180°. Hierzu sind zwei Bruchereignisse innerhalb des Chromosoms notwendig, das herausgebrochene Stück dreht sich und wird umgekehrt in die Bruchstelle wieder eingebaut.

Sowohl strukturelle Chromosomenaberrationen als auch Chromosomenfehlverteilungen führen also in der überwiegenden Zahl der Fälle zu klinischen Syndromen von meist erheblichem Schweregrad. Dabei ist allerdings zu be-

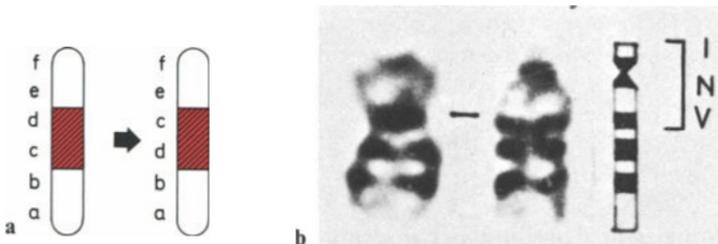


Abb. 2.60. **a** Schema zur Entstehung von Inversionen. **b** Inversion am Chromosom 7 des Menschen, die das Zentromer mit einschließt (perizentrische Inversion). (Aus der Abteilung Zytogenetik des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Heidelberg)



Abb. 2.61. a Gesichtsdysmorphie und **b** mißgebildetes Ohr bei einem Kind mit partieller Trisomie 15. (Aus der Abteilung Zytogenetik des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Heidelberg)

achten, daß das klinische Bild in sehr vielen Fällen ohne zytogenetische Analyse keinen sofortigen Rückschluß auf die Art des chromosomalen Defekts zuläßt. Chromosomenfehlverteilungen oder Strukturveränderungen, wenn sie nicht balanciert sind, führen offenbar zu Störungen des genetischen Gesamtgleichgewichts der Art, daß trotz verschiedenster Ursachen häufig gleichartige morphologische Veränderungen beobachtet werden können wie Gedeihstörungen, psychomotorische Retardierung, Mikrozephalie, Augenstellungsanomalien, abnorme Nasenform, zurückweichender und zu kleiner Unterkiefer, fehlgestaltete sowie fehlsitzende Ohren, Spaltbildungen, Hand- und Fußstellungsanomalien und nicht zuletzt Herz- und Nierenfehlbildungen. Einige der allgemeinen Symptome sind in der Abb. 2.61 klar erkennbar. Natürlich treten neben diesen auch charakteristische Symptome auf, die einen bestimmten chromosomalen Defekt charakterisieren (Übersicht 2.27 und 2.28).

2.7.5 Numerische Chromosomenaberrationen

Aus einer ohne Chromosomenfehlverteilung ablaufenden Meiose gehen Gameten mit 23 Chromosomen hervor. Nun kann es aber vorkommen, daß sich

Übersicht 2.27. Strukturelle Chromosomenaberrationen und ihre Folgen

| | |
|-----------------------|---|
| Deletion: | Entstehung eines zentrischen und eines azentrischen Fragments, wobei letzteres häufiger verloren geht. <i>Folgen:</i> Häufig schwere Mißbildungen (Deletionssyndrome), embryonale Letalität und erhöhtes Tumorrisiko durch partielle Monosomie |
| Translokation: | <ul style="list-style-type: none"> ● Nichtreziproke Translokation Chromosomensegment wird in neuer Lage im gleichen oder einem anderen Chromosom eingebaut <i>Folgen:</i> Vielfältig von unauffällig bis schwere Mißbildungen ● Reziproke Translokation Wechselseitiger Austausch zwischen homologen oder inhomologen Chromosomen. Als Sonderfall Robertsonsche Translokation oder zentrische Fusion bei akrozentrischen Chromosomen. <i>Folgen:</i> Stabile reziproke Translokationen haben normalerweise keine Folgen für den Phänotyp. In der Meiose können Gameten mit nicht balanciertem Chromosomensatz entstehen. Nicht-stabile reziproke Translokationen führen gewöhnlich zur Letalität. |
| Duplikation: | Zweimaliges Auftreten desselben Chromosomensegments im haploiden Chromosomensatz. Eine Ursache für Duplikationen ist illegitimes crossing-over zwischen homologen Chromosomen. <i>Folgen:</i> Abhängig von der genetischen Information des duplizierten Segments und der Änderung in der Gen-Balance. Es können Gameten entstehen, die zu einer partiellen Trisomie führen. Ein Spezialfall der Duplikation am X-Chromosom ist die Entstehung eines Isochromosoms. Die Folge ist eine partielle Trisomie und eine partielle Monosomie. |
| Inversion: | Drehung eines Chromosomensegments um 180°. Ist das Zentromer eingeschlossen, so spricht man von einer perizentrischen Inversion, ist nur ein Chromosomenarm betroffen, von einer parazentrischen. <i>Folgen:</i> Wegen der Euploidie der Träger sind besonders bei parazentrischen Inversionen oft klinische Folgen nicht zu erwarten. Perizentrische Inversionen können zu verschiedenen Anomalien, meiotischen Segregationsstörungen und Embryoletalität führen. |

die beiden Chromosomen eines Paares nicht trennen und regelwidrig beide in dieselbe Keimzelle gelangen. Ein solches *Non-disjunction* wird sowohl bei Autosomen als auch bei Gonosomen beobachtet. Die entstandene Keimzelle enthält ein Chromosom zuviel, also 24 Chromosomen, während die andere dieses Chromosom zuwenig enthält. Ein entsprechendes Ergebnis erhält man, wenn sich zwei homologe Chromosomen überhaupt nicht paaren, so

Übersicht 2.28. Einige Nomenklatorsymbole für Strukturanomalien von Chromosomen mit Beispielen

| Symbol | Chromosomenteil/Anomalie |
|--------------------------|---|
| p = | kurzer Arm eines Chromosoms |
| q = | langer Arm eines Chromosoms |
| + vor dem Chromosom: | ein Chromosom zu viel |
| - vor dem Chromosom: | ein Chromosom zu wenig |
| + nach dem Chromosom: | Längenzunahme eines Chromosomenteils |
| - nach dem Chromosom: | Längenabnahme eines Chromosomenteils |
| i = | Isochromosom |
| r = | Ringchromosom |
| s = | Satellit |
| t = | Translokation |
| rcp = | reziproke Translokation |
| rob = | Robertsonsche Translokation oder zentrische Fusion |
| dic = | Dizentrisches Chromosom |
| del = | Deletion |
| dup = | Duplikation |
| inv = | Inversion |
| ins = | Insertion |
| ter = | terminal oder Ende |
| | ● pter: Ende des kurzen Arms |
| | ● qter: Ende des langen Arms |
| 47,XY,+21 | männlicher Karyotyp mit Trisomie 21 |
| 46,XY,1q+ | männlicher Karyotyp mit 46 Chromosomen; der lange Arm vom Chromosom 1 ist länger als normal |
| 46,XY,5p- | männlicher Karyotyp mit Cri-du-chat-Syndrom |
| 46,XY/45X | Mosaik mit 2 Zellpopulationen |
| 45,XX,-D,-G, rt(DqGq) | weiblicher Karyotyp mit balancierter Robert- sonscher Translokation zwischen einem D- und einem G-Chromosom |
| 46X,X,i(Xq) | weiblicher Karyotyp mit einem Isochromosom für den langen Arm von X |

daß es dem Zufall überlassen bleibt, ob sie bei der Teilung in verschiedene Tochterzellen gelangen oder in die gleiche.

Bei einer Befruchtung, bei der einer der Gameten ein Chromosom zu wenig enthält, entsteht eine monosome Zygote ($2n-1$)=45 XX oder 45 XY, aus der sich gewöhnlich kein lebender Embryo entwickeln kann.

Enthält jedoch einer der Gameten ein Chromosom zuviel, so entsteht daraus eine **Trisomie** ($2n+1$)=47 XX oder 47 XY. Dies ist beim Menschen durchaus kein seltenes Ereignis. Ungefähr 2% aller Zygoten enthalten ein Chromosom zuviel, d. h. sie sind trisom. Der größte Teil dieser Trisomien führt zu

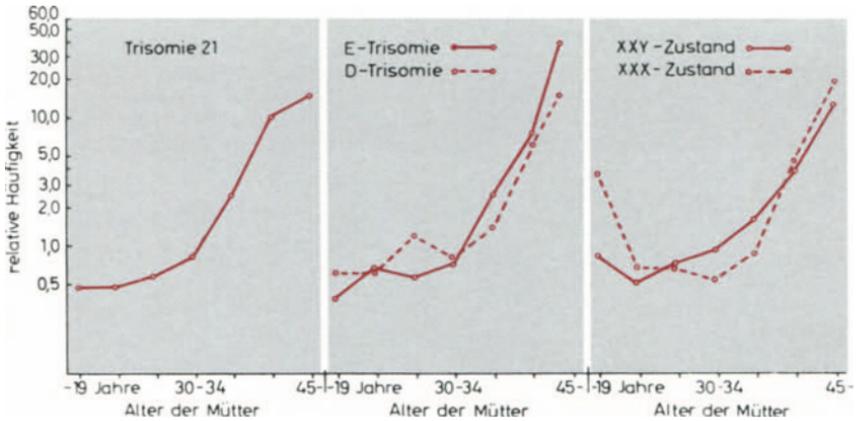


Abb. 2.62. Relative Häufigkeit von Trisomien in verschiedenen mütterlichen Altersklassen. (Nach Lenz, W.: Medizinische Genetik. Stuttgart: Thieme 1976)

Spontanaborten. Von allen lebend geborenen Kindern sind noch etwa 0,3–0,4% trisom. Dabei beobachtet man ein gehäuftes Auftreten von Fehlverteilungen *akrozentrischer Chromosomen*. Die Ursachen hierfür sind noch nicht geklärt. Da beim Menschen die akrozentrischen Chromosomen jedoch die kleineren Chromosomen sind, wäre folgende Hypothese denkbar: Sicher ist eine Trisomie großer Chromosomen wesentlich schlechter mit dem Leben vereinbar als eine kleiner Chromosomen, da sie wesentlich weniger genetische Information tragen. Dies könnte dazu führen, daß Trisomien großer Chromosomen sehr früh in der Schwangerschaft zum Absterben des Föten und damit zu stillen Aborten führen. Das würde nun bedeuten, daß die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Trisomie für alle Chromosomen primär gleich ist, daß aber eine frühe Selektion gegen die Trisomie großer Chromosomen auftritt, die zu einer Verschiebung in Richtung der beobachteten Fälle führt.

Das Risiko für das Auftreten von Chromosomenfehlverteilungen während der Meiose steigt mit Zunahme des Alters der Mutter. Etwa vom 35. Lebensjahr an steigt das Risiko, ein trisomes Kind zur Welt zu bringen für die meisten bekannten Trisomien in logarithmischem Maßstab etwa linear an. Abbildung 2.62 zeigt dies für die Trisomien der Autosomen 13, 18 und 21 sowie für Trisomien der Gonosomen.

! Während das Risiko für ein lebend geborenes Kind mit Trisomie 21 bei einer 25 jährigen Frau 1:2000 beträgt, ist das Risiko bei einer 45jährigen Frau 1:50

Übersicht 2.29. Symptome der Trisomien 13, 18 und 21. (Verändert nach Lenz, W.: Medizinische Genetik. Stuttgart: Thieme 1983)

| | Trisomie 13 (D ₁ -Trisomie, Patau-Syndrom) | Trisomie 18 (E-Trisomie, Edwards-Syndrom) | Trisomie 21 (G ₁ -Trisomie, Down-Syndrom) |
|---|---|---|---|
| Häufigkeit: | 1:5000 | 1:3000 | 1:700 |
| 50% verstorben: | bis Ende des 1. Monats | bis Ende des 2. Monats | bis zum 10. Lebensjahr |
| Durchschnittliches Geburtsgewicht: | 2600 g | 2200 g | 2900 g |
| Äußere morphologische Symptome: | Mikrophthalmie, Kolobom, deformierte Ohrmuscheln, Kopfhauptdefekt, kapilläre Hämangiome, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Hexadaktylie an Kleinfinger und Kleinzehenseite, schmale, stark quergewölbte Fingernägel. Kryptorchismus | Schmaler, langer Schädel, deformierte Ohrmuscheln, Mund und Unterkiefer klein. Flektierte, übereinandergeschlagene Finger. Kurzer Großz. Kurzes Sternum. Lippen-Kiefer-Gaumenspalte | Kurzer Schädel, kleine Ohren. Schmale Lidspalten. Epikanthus. Weißliche Irisflecken. Kurze Kleinfinger. Raue Haut. Flache Nasenwurzel. Überstreckbare Gelenke, Fettleibigkeit |
| Innere Mißbildungen: | Arhinenzephalie, Holoprosenzephalie, Hypoplasie des Kleinhirnwurms, Herzfehler, polyzystische Nieren, Uterus bicornis | Herzfehler. Heterotopien im Kleinhirn | Herzfehler |
| Funktionelle Symptome: | Taubheit, Krämpfe, Hypotonie der Muskulatur. Verzögerte psychische Entwicklung | Schwere Entwicklungsverzögerung | Schwachsinn, Intelligenzquotient meist zwischen 20 und 50. Schlaffe Muskulatur. Häufige Infekte |



Abb. 2.63. Trisomien der Chromosomen 13, 18 und 21.

Möglicherweise beruht diese Zunahme darauf, daß sich der Zusammenhalt der homologen Chromosomenpaare durch Chiasmata, der schon vor der Geburt entsteht, mit zunehmendem Alter lockern kann. Dies könnte zu einer schlechteren Erkennung der homologen Partner führen und damit Fehlverteilungen erleichtern.

Das Lebensalter des Vaters hat nach neueren Untersuchungen möglicherweise ebenfalls einen gewissen, wenn auch geringeren Einfluß auf die Entstehung von Trisomien. Der Entstehungsmechanismus ist hier noch unbekannt.

Eine genetische Beratung sollte demzufolge ab dem 35. Lebensjahr der Frau oder bei einem gemeinsamen Partnerschaftsalter ab 80 Jahren erfolgen.

Neugeborene mit autosomalen Trisomien 13, 18 und 21 (Abb. 2.63) sowie Chromosomenstörungen der Gonosomen können über die Geburt hinaus weiterleben. Die entsprechenden charakteristischen Syndrome zeigt Übersicht 2.29.

Es sei dabei erwähnt, daß die Häufigkeit dieser chromosomalen Fehlverteilungen, wenn man die Schwere der Krankheit mit in Betracht zieht, als nicht gerade gering bezeichnet werden kann. So ist im Bevölkerungsdurchschnitt 1 von 700 Neugeborenen mit einer Trisomie 21 behaftet, die, da die Patienten scheinbar mongoloide Gesichtszüge tragen, auch als *mongoloide Idiotie* bezeichnet wird (Abb. 2.64).

Neben dem Phänomen des meiotischen Non-disjunction beobachtet man auch Fehlverteilungen von Chromosomen während der Mitose (*mitotisches Non-disjunction*). Gelegentlich gelangen beide Tochterchromatiden eines Chromosoms in dieselbe Zelle, so daß eine Zelle mit $2n+1$ (n =Chromosomenzahl des haploiden Satzes) und eine Zelle mit $2n-1$ Chromosomen entsteht. Letzteres führt zu einer monosomen Zelle, die normalerweise nicht lebensfähig ist.

Hypoploide Zellen haben eine Defizienz eines oder mehrerer Chromosomen. Im Gegensatz dazu sind zahlreiche hyperploide Zellen, also Zellen mit einem oder mehreren Chromosomen zuviel, lebensfähig und führen z. B. im Falle $2n+1$, zu einer trisomen Zelle. Zahlreiche trisome Zellen kann man

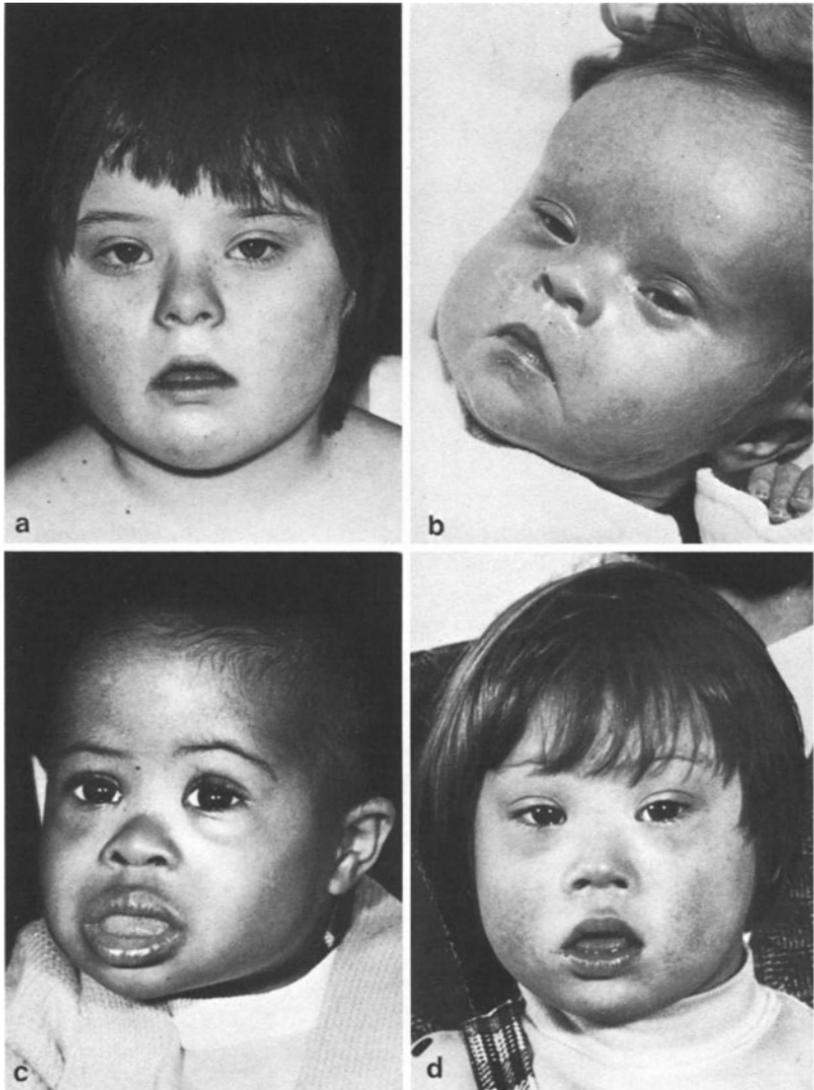


Abb. 2.64 a–d. Patienten mit Trisomie 21 verschiedener Rassezugehörigkeiten: **a, b** Europäer, **c** Negroider, **d** Eurasier. (Aus der Abteilung Zytogenetik des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Heidelberg)

neben normalen finden, wenn das mitotische Non-disjunction nach der ersten Teilung der Zygote, aber noch im Morulastadium stattgefunden hat. So zeigen z. B. etwa 2% aller Fälle von Trisomie 21 nach einer zytogenetischen Analyse ihres Karyotyps Mosaikbefunde von trisomen und normalen Zellen. Genauere Untersuchungen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, belegen, daß etwa 20% dieser Mosaik durch mitotisches Non-disjunction in der angegebenen Weise entstanden sind; es wurde also in solchen Fällen eine normale Zygote angelegt. Bei einer der ersten Furchungsteilungen kam es zu einem mitotischen Non-disjunction, die monosome Zelle ging zugrunde, während die trisome, lebensfähige Zelle sich weiterentwickelte und so zu einem Organismus führte, der sich aus normalen Zellen mit 46 Chromosomen und aus trisomen mit 47 Chromosomen zusammensetzt (Abb. 2.65).

80% der Fälle von Trisomie 21 mit Mosaikbefunden entstehen umgekehrt aus trisom angelegten Zygoten mit anschließendem mitotischen Verlust eines Chromosoms 21 in einer Zelllinie, also nicht durch Non-disjunction-Prozesse (Abb. 2.66).

Neben Mosaiken ist auch die Entstehung *partieller Trisomien* bekannt. So kann als Folge einer unbalancierten chromosomalen Translokation beispielsweise ein Teil eines Chromosoms 21 an ein anderes Chromosom ange-

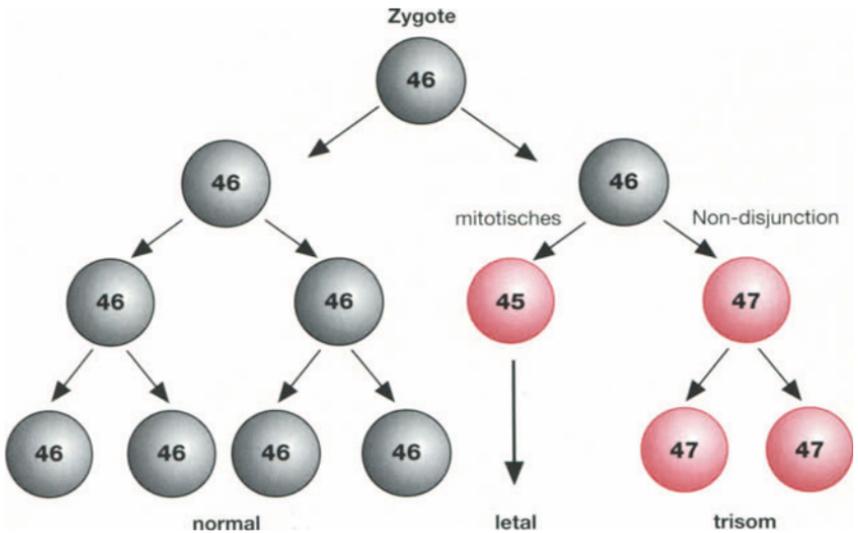


Abb. 2.65. Entstehung von Mosaiken durch mitotisches Non-disjunction am Beispiel einer Trisomie

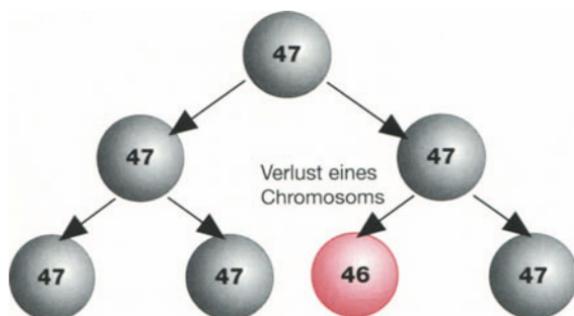


Abb. 2.66. Entstehung von Mosaiken am Beispiel einer ursprünglich trisom angelegten Zygote mit anschließendem mitotischen Verlust eines Chromosoms

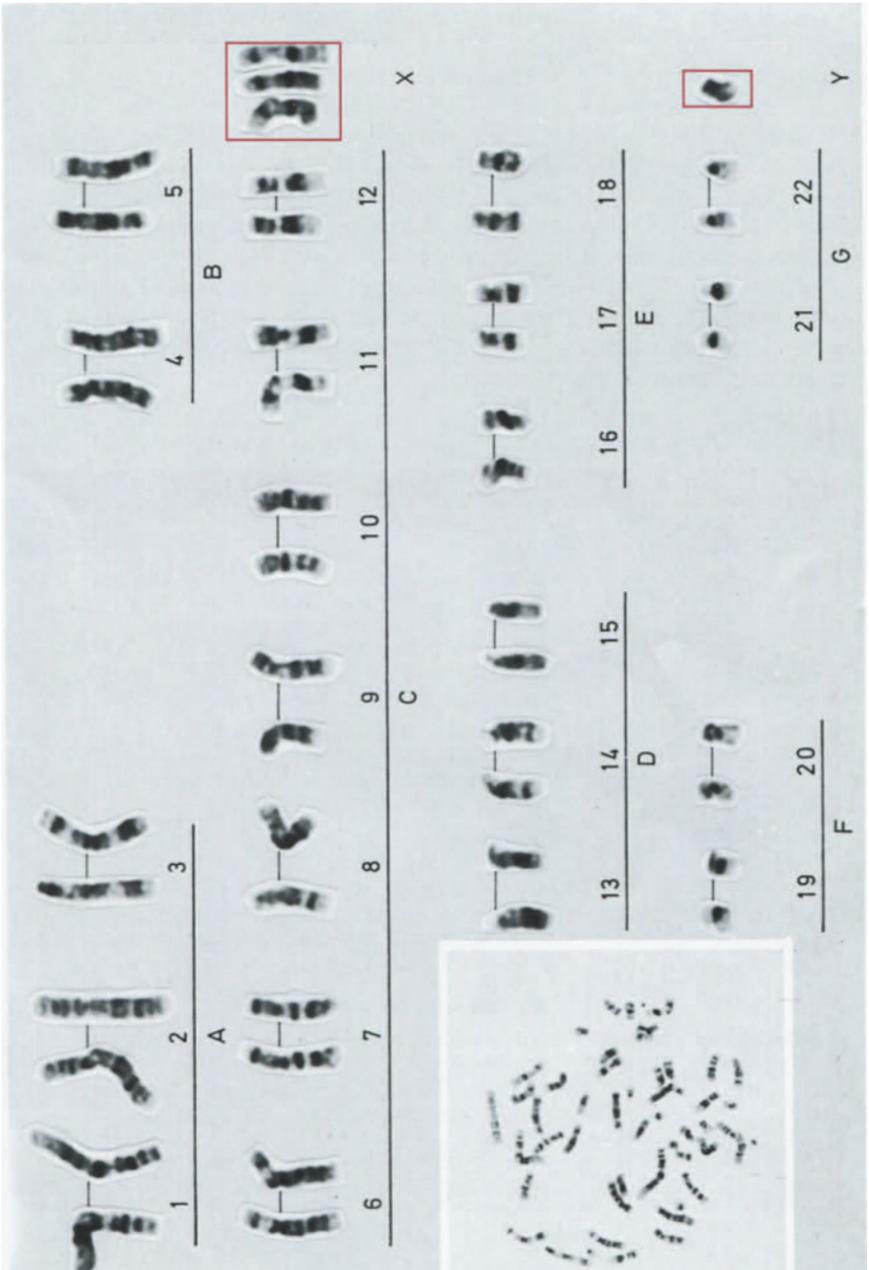
hängt sein. Dies kann zum klinischen Bild des Down-Syndroms führen, wobei die klinischen Auswirkungen durch das Ausmaß der partiellen Trisomie bestimmt werden.

Neben partiellen Trisomien sind auch partielle Monosomien bekannt, wobei hier die wenigsten mit dem Leben vereinbar sind. Denkbar sind jedoch solche partiellen Monosomien in den NOR-Regionen oder in zentromernahen Bereichen, da sich hier hochrepetitive Sequenzen befinden, deren Verlust in der Regel nicht zu klinischen Erscheinungen führen dürfte.

Wie bereits erwähnt, beeinträchtigt eine Chromosomenfehlverteilung der Gonosomen nicht die Lebensfähigkeit. So findet man bei 1% der männlichen Neugeborenen ein X-Chromosom zuviel. Die Träger dieses **Klinefelter-Syndroms** besitzen also bezüglich ihrer Gonosomen den Karyotyp XXY. Klinefelter-Patienten sind trotz des Besitzes von zwei X-Chromosomen neben nur einem Y-Chromosom phänotypisch männlich, jedoch bleiben die Hoden abnormal klein, und im Ejakulat finden sich keine Spermien (*Aspermie*), so daß die Patienten immer unfruchtbar sind. Häufig beobachtet man auch eine mangelhafte Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale und eunuchoiden Hochwuchs sowie leicht verminderte Intelligenz.

Außer Patienten mit zwei X-Chromosomen beobachtet man auch sehr selten solche mit drei oder vier X-Chromosomen (Abb. 2.67) (auf den Entstehungsmechanismus soll hier nicht näher eingegangen werden). Jedoch auch Patienten mit einem Chromosomensatz XXXXY sind noch eindeutig männlich.

Abb. 2.67. Karyotyp eines Patienten mit 2 zusätzlichen X-Chromosomen. (Aus der Abteilung Zytogenetik des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Heidelberg)



lich. Ist dagegen kein Y-Chromosom vorhanden, wie beim normalen weiblichen Karyotyp, so entwickeln sich aus dem ursprünglich undifferenzierten Gonadenblastem Follikelzellen, so daß ein Ovar entsteht.

In einer Häufigkeit von 0,1–0,4‰ beobachtet man bei weiblichen Neugeborenen eine Monosomie der Geschlechtschromosomen. Diese Patienten haben einen Karyotyp 45 X (**Turner-Syndrom**), d. h. das zweite X-Chromosom oder das Y-Chromosom fehlt. In der Embryonalentwicklung entwickeln sich bis zum Ende des 3. Monats Ovarien, die nicht von denen normaler XX-Embryonen zu unterscheiden sind. Später kommt es jedoch zu Störungen der Gonadenentwicklung, und ältere Kinder und Erwachsene zeigen rudimentär ausgebildete Gonaden ohne Keimzellen. Auch das Turner-Syndrom beweist also, daß das Y-Chromosom zur Ausbildung der männlichen Geschlechtsmerkmale notwendig ist.

Übersicht 2.30. Wesentliche Symptome gonosomaler Chromosomenfehlverteilungen

| Syndrom | Symptome |
|-----------------------------------|---|
| <i>Turner Syndrom</i> 45, X | Häufigkeit: 0,1–0,4‰ Geschlecht: ♀ <ul style="list-style-type: none"> ● Minderwuchs (ca. 148 cm) ● Rudimentäre Gonaden mit Sterilität ● Schwach ausgebildeter Orientierungssinn ● Sphynx-Gesicht, Pterygium colli |
| <i>Klinefelter-Syndrom</i> XXY | Häufigkeit: 1‰ Geschlecht: ♂ <ul style="list-style-type: none"> ● Ca. 10 cm größer als der Durchschnitt ● Aspermie, kleine Hoden ● Verminderter Gesichts- und Körperhaarwuchs ● Leicht verminderte Intelligenz |
| <i>Triple-X-Syndrom</i> XXX | Häufigkeit: 1‰ Geschlecht: ♀ <ul style="list-style-type: none"> ● Körperlich unauffällig, nicht obligat steril ● Kinder zeigen zu 20% gonosomale Aneuploidie (der Erwartungswert von 50% wird wegen eines selektiven Vorteils der normalen Gameten unterschritten) ● Nicht selten leicht schwachsinnig |
| <i>XYY-Syndrom</i> | Häufigkeit: 1‰ Geschlecht: ♂ <ul style="list-style-type: none"> ● Überdurchschnittliche Körpergröße (über 180 cm), sonst körperlich unauffällig ● Subnormale Intelligenz ● psychisch disharmonische Persönlichkeitsentwicklung möglich |



Abb. 2.68. XYY: Ausschnitt aus dem Karyotyp

Auf tausend weibliche Neugeborene kommt eins mit einem überflüssigen X-Chromosom. Man bezeichnet diese Trisomie XXX als **Triple-X-Syndrom**. Träger dieses Syndroms scheinen körperlich unauffällig zu sein, sind jedoch nicht selten leicht schwachsinnig. In der Größenordnung von 1‰ finden sich unter neugeborenen Knaben XYY-Individuen. XYY-Männer sind gewöhnlich größer als der Durchschnitt der männlichen Bevölkerung, sonst jedoch unauffällig. Auch sind sie als einzige unter den besprochenen chromosomalen Syndromen fortpflanzungsfähig, wobei normale Nachkommen entstehen. Sie neigen allerdings in kritischem sozialem Milieu eher zu Verhaltensauffälligkeiten (Abb 2.68).

Wie bei autosomalen Trisomien findet man auch bei gonosomalen Mosaikbefunde. So haben wir es beim Turner-Syndrom meist mit einem postmeiotischen Verlust eines X- oder Y-Chromosoms zu tun. Man findet bei diesem Syndrom besonders häufig Mosaikverbände (45% der Fälle) von normalen Zellen mit 46 Chromosomen und Zellen mit 45 Chromosomen, denen ein X- oder Y-Chromosom fehlt. Auch ist keine Abhängigkeit vom Alter der Mutter vorhanden, was ebenfalls belegt, daß die meisten Fälle nicht durch meiotische Non-disjunction-Prozesse zustandekommen. Es handelt sich vielmehr bei diesen Mosaiken um einen postzygotischen Verlust eines Geschlechtschromosoms, wobei ursprünglich eine normale weibliche oder männliche Zygote angelegt war (Übersicht 2.30).

Eine entscheidende Erweiterung der Chromosomendarstellungsmethoden brachte in allerjüngster Zeit die Entwicklung der **Fluoreszenz – in situ-Hybridisierung (FISH)**, die man auch als **chromosome painting** bezeichnet (s. auch Kap. 2.3). Man verwendet hierzu DNA-Sonden, die durch modifizierte Nukleotide mit Reportermolekülen (wie Biotin) charakterisiert sind, an die fluoreszenz-markierte Affinitätsmoleküle gebunden sind. Dabei setzt man verschiedene Fluorophoren ein. Besteht die DNA der Sonden aus vielen verschiedenen Fragmenten, die von einem einzigen Chromosomentyp abstammen, so setzt sich das Hybridisierungssignal aus vielen Signalen vieler Loci zusammen, die über das ganze Chromosom verteilt liegen. Die bisher beeindruckendste Anwendung dieser Methode ist die **Multicolor Spektral Karyotypisierung** aller menschlichen Chromosomen, die die simultane Darstellung aller menschlichen Chromosomen in verschiedenen Farben erlaubt.

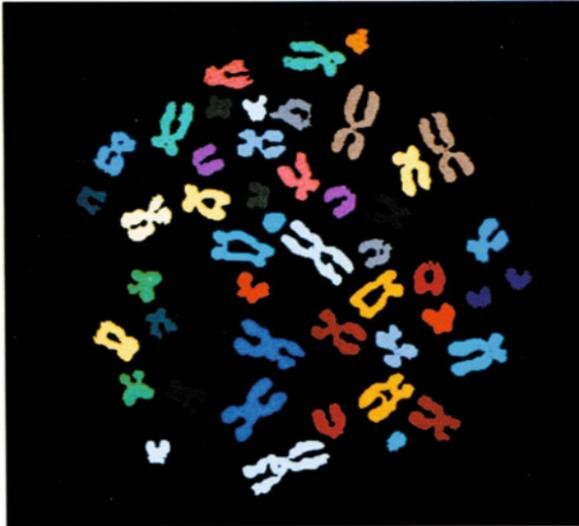


Abb.2.69. Männliche Metaphase mit Trisomie 8

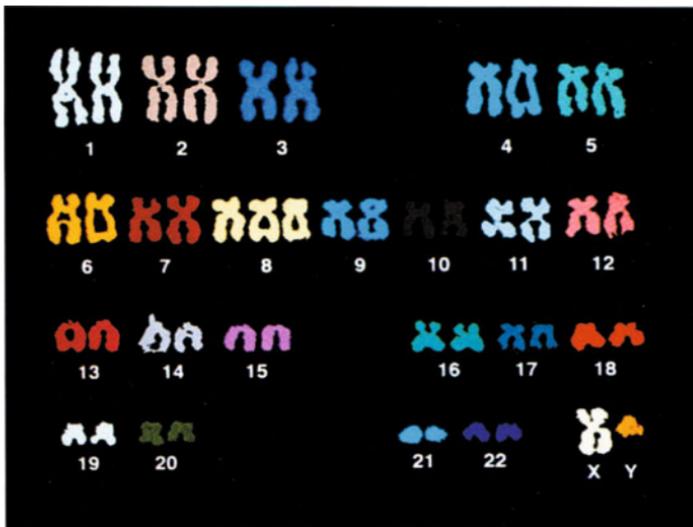


Abb.2.70. Karyogramm. (Beide Abbildungen mit freundlicher Genehmigung von M.R. Speicher, Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität München).