

ENKE REIHE ZUR AO[A]

HUMANGENETIK

HERAUSGEGEBEN VON
JAN-DIETHER **MURKEN**
UND HARTWIG **CLEVE**

ARBEITSTEXT MIT 111
PRÜFUNGSFRAGEN

2., neubearbeitete und erweiterte Auflage

HUMANGENETIK

Arbeitstext mit 111 Prüfungsfragen
nach dem multiple-choice-Prinzip

Herausgegeben von
Jan-Diether Murken und Hartwig Cleve

unter Mitarbeit von
Ekkehard Albert, Manfred Bauchinger
Hartwig Cleve, Karl Daumer
Manfred Endres, Dietrich Knorr
Detlef Kunze, Jan-Diether Murken
Sabine Stengel-Rutkowski und
Edith Zerbin-Rüdin

2., neubearbeitete und erweiterte Auflage

Ferdinand Enke Verlag Stuttgart

Priv.-Doz. Dr. Jan-Diether Murken
Ltd. Oberarzt der Kinderpoliklinik
der Universität München

Prof. Dr. Dr. Hartwig Cleve
Kinderpoliklinik der
Universität München

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Humangenetik : Arbeitstext mit 111 Prüfungs-
fragen / hrsg. von Jan-Diether Murken u. Hart-
wig Cleve. – 2., Neubearb. u. erw. Aufl. –
Stuttgart : Enke, 1979.

(Enke-Reihe zur AO, Ä)

ISBN 3-432-88172-X

NE: Murken, Jan-Diether [Hrsg.]

ISBN 3 432 88172 X

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photographie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

© 1979 Ferdinand Enke Verlag, 7000 Stuttgart 1, POB. 1304 – Printed in Germany

Satz und Druck: Carl Maurersche Buchdruckerei, Geislingen

Vorwort

Der vorliegende Arbeitstext soll eine Lernhilfe für das Fach Humangenetik sein. Er hält sich eng an die neueste Fassung des Gegenstandskatalogs für den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung nach der Approbationsordnung für Ärzte, da „in ihm grundsätzlich das einzelne Stoffgebiet so aufgefächert wird, daß gleichsam ‚abgelesen‘ werden kann, was von den angehenden Medizinern an Wissen erwartet wird. Konkret bedeutet das, daß der Student damit rechnen muß, daß ihm Fragen auf der Grundlage der Kataloge im schriftlichen Examen vorgelegt werden“.

Der Arbeitstext ist aus der Vorlesung „Klinische Genetik“ an der Universität München entstanden. Bei der 2. Auflage sind die vielen Hinweise und Anregungen, die uns dankenswerterweise in großer Zahl zugingen, so weit wie möglich berücksichtigt. Der gewachsene Umfang geht überwiegend auf die neu aufgenommenen Abbildungen und Tabellen sowie auf die Erweiterung der Besprechung medizinisch genetischer Fragen zurück. Vor allem die Genetische Beratung, die letzten Endes die ärztliche Anwendung der Humangenetik bedeutet, wurde ausführlicher dargestellt. Hier sind zwei neue Abschnitte: Teratogene Fruchtschädigung und Therapie von Erbkrankheiten eingefügt.

Die an der Vorlesung beteiligten Dozenten und Mitarbeiter haben den Stoff, der im Kolleg gründlich und detailliert dargeboten werden konnte, so gestrafft, daß er den Ziffern des Gegenstandskatalogs zugeordnet werden konnte. Das führte zwangsläufig zu so weitgehenden Überschneidungen, daß es nicht möglich war, die Beiträge der Mitarbeiter jeweils einzeln zu kennzeichnen – alle Mitarbeiter sind am ganzen Text beteiligt. Trotz der Straffung des Stoffes wurden einzelne klinisch wichtige Abschnitte, so z. B. der genetische Anteil an der Entstehung der psychischen Störungen und Fragen der Immunogenetik, eingehender als im Gegenstandskatalog verlangt behandelt. Der Text soll so wenigstens einen ersten Überblick über die klinische Genetik im ganzen ermöglichen.

Ausdrücklich möchten wir betonen, daß dieser Arbeitstext die Lehrbücher der klinischen Genetik und der Humangenetik keineswegs ersetzen will oder kann. Um tiefer in das faszinierende Gebiet der menschlichen Vererbungslehre einzudringen, sollte jeder Medizinstudent eines der im Literaturverzeichnis angegebenen Lehrbücher durcharbeiten. Dieser Arbeitstext soll ihm lediglich dabei helfen, seine Examensvorbereitungen zu erleichtern.

Wir danken Herrn Prof. Dr. O. Goetz, Universitätskinderklinik im Dr. von Hauner'schen Kinderspital, München, Herrn Prof. Dr. F. Majewski, Institut für Humangenetik der Universität Düsseldorf, und Herrn Dr. J. U. Walther, Kinderpoliklinik der Universität München, für wertvolle Hinweise.

Dem Ferdinand Enke Verlag, besonders Frau Dr. M. Kuhlmann, danken wir für die sorgfältige und geduldige Betreuung des Arbeitstextes, dessen Herstellung wieder in den Händen von Frau B. Willmann lag.

Mitarbeiterverzeichnis

Professor Dr. med. *Ekkehard Albert*
Kinderpoliklinik der Universität München

Professor Dr. rer. nat. *Manfred Bauchinger*
Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, Neuherberg/München

Professor Dr. med. *Hartwig Cleve*
Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität München

Dr. rer. nat. *Karl Daumer*
Studiendirektor, Lehrbeauftragter für biologische Fachdidaktik
an der Universität München

cand. med. *Manfred Endres*
Genetische Beratungsstelle der Kinderpoliklinik der Universität München

Professor Dr. med. *Dietrich Knorr*
Universitätskinderklinik im Dr. v. Hauner'schen Kinderspital, München

Priv.-Doz. Dr. med. *Detlef Kunze*
Kinderpoliklinik der Universität München

Professor Dr. med. *Jan-Diether Murken*
Kinderpoliklinik der Universität München

Dr. med. *Sabine Stengel-Rutkowski*
Genetische Beratungsstelle der Kinderpoliklinik der Universität München

Professor Dr. med. *Edith Zerbin-Rüdin*
Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie,
München

Inhalt

Vorwort	V
Mitarbeiterverzeichnis	VI
1. Biochemische Grundlagen der Humangenetik	1
1.1. Molekularbiologie	1
1.2. Molekularbiologische Veränderungen als Grundlage menschlicher Erbleiden	4
1.3. Folgen von Genveränderungen für die Gesundheit	5
1.3.1. Genmutation	5
1.3.2. Funktionelle Folgen	6
1.3.3. Multiple Allelie	7
1.3.4. Mutation nicht gekoppelter Loci mit verwandter Funktion	7
1.3.5. Funktionsänderung von Proteinen als Folge von Mutation	8
1.3.6. Auswirkung von Homozygotie und Heterozygotie bei Enzymveränderungen	8
1.3.7. Genetische Grundlagen morphologischer Anomalien	8
1.3.8. Immungenetik	9
2. Chromosomen des Menschen	13
2.1. Charakterisierung und Darstellung menschlicher Chromosomen	13
2.1.1. Mitose	13
2.1.2. Meiose	18
2.1.3. Chromosomenstruktur und Funktion	22
2.2. Strukturelle Varianten menschlicher Chromosomen	22
2.3. Lyon-Hypothese	24
2.4. Störungen der Geschlechtsentwicklung	26
2.4.1. Geschlechtsbestimmung und Geschlechtsdifferenzierung	26
2.4.2. Bedeutung der Chromosomenaberrationen für die Differenzierung und Entwicklung des Geschlechts	29
2.4.3. Nachweis von X- bzw. Y-Chromatin in der Diagnostik von Störungen der Verteilung der Geschlechtschromosomen	30
2.4.4. Monogene erbliche Syndrome mit Störung der Geschlechtsentwicklung	31
2.4.5. Kriterien für die Geschlechtszuordnung und standesamtliche Eintragung des Geschlechts	37
3. Chromosomenaberrationen	39
3.1. Numerische Chromosomenaberrationen	39
3.1.1. Faktoren, die die Häufigkeit meiotischer Nondisjunction beeinflussen	39
3.1.2. Mitotische Nondisjunction und deren Folgen	41
3.2. Strukturelle Chromosomenaberrationen	42
3.2.1. Elterliche Robertson'sche Translokation	43
3.2.2. Elterliche reziproke Translokation	46
3.2.3. Elterliche Inversion	46
3.3. Fehlverteilung gonosomaler Chromosomen	47
3.3.1. Ullrich-Turner-Syndrom	48
3.3.2. Klinefelter-Syndrom	49
3.3.3. XYY-Syndrom	50
3.3.4. XXX-Syndrom	51
3.4. Fehlverteilung von Autosomen	52
3.4.1. Down-Syndrom (Trisomie 21)	52
3.4.2. Edwards-Syndrom (Trisomie 18)	53
3.4.3. Patau-Syndrom (Trisomie 13)	54
3.5. Strukturelle Autosomenaberrationen	55
3.5.1. Katzenschreisyndrom (Partielle Monsomie 5 p)	55

3.6.	Chromosomenaberrationen bei Spontanaborten	56
3.7.	Häufigste gemeinsame Symptome bei autosomalen Chromosomenaberrationen	57
3.7.1.	Entwicklungsretardierung	57
3.7.2.	Dysmorphiezeichen	57
3.7.3.	Auffälligkeiten der Hautleisten	59
3.7.4.	Fehlbildungen	60
3.8.	Somatische Chromosomenaberrationen	61
3.8.1.	Chromosomenaberrationen nach Einwirkung ionisierender Strahlen	62
3.8.2.	Chromosomenaberrationen nach Einwirkung chemischer Substanzen	63
3.8.3.	Chromosomenaberrationen nach Einwirkung biologischer Noxen	63
3.8.4.	Chromosomenbruchsindrome	63
3.8.5.	Chromosomenaberrationen bei Tumoren	65
3.9.	Lokalisation von Genen auf Chromosomen	66
3.9.1.	Genkopplung	66
3.9.2.	Zellhybridisierung	66
3.9.3.	Verbindung von Kopplungsanalyse und Genlokalisierung	67
4.	Formale Genetik (Mendelsche Erbgänge)	68
4.1.	Kodominante Vererbung	68
4.2.	Autosomal dominanter Erbgang	69
4.2.1.	Definition und Art der Weitergabe des Gens	69
4.2.2.	Häufigkeit	70
4.2.3.	Klinische Beispiele autosomal dominanter Krankheiten	72
4.2.4.	Klinische Bedeutung dominanter Gene	73
4.2.5.	Unregelmäßige Dominanz, Expressivität, Penetranz	75
4.2.6.	Pleiotropie (Polyphänie)	76
4.3.	Autosomal-rezessiver Erbgang	77
4.3.1.	Definition und Art der Weitergabe des Gens	77
4.3.2.	Häufigkeit	77
4.3.3.	Klinische Beispiele autosomal rezessiver Krankheiten	78
4.3.4.	Klinische Bedeutung rezessiver Gene	80
4.3.5.	Blutsverwandtschaft	82
4.3.6.	Pseudodominanz	82
4.3.7.	Heterozygotentests	82
4.4.	X-chromosomale Vererbung	83
4.4.1.	Definition und Art der Weitergabe X-chromosomal rezessiver Gene	83
4.4.2.	Definition und Art der Weitergabe X-chromosomal dominanter Gene	86
4.5.	Gen-Koppelung	87
4.5.1.	Korrelation	88
4.6.	Geschlechtsbegrenzung	89
4.7.	Heterogenie	89
5.	Multifaktorielle (polygene) Vererbung	92
5.1.	Erbgrundlage normaler Merkmale	92
5.1.1.	Körperhöhe	93
5.1.2.	Intelligenz	95
5.2.	Pathologische Merkmale	96
5.3.	Multifaktorielle Vererbung mit Schwellenwerteffekt	99
6.	Zwillinge in der humangenetischen Forschung	101
6.1.	Grundlagen	101
6.1.1.	Häufigkeiten	102
6.2.	Unterscheidung von eineiigen und zweieiigen Zwillingen	103
6.3.	Auswertung	104
6.3.1.	Getrennt aufgewachsene EZ	107
6.3.2.	Co-twin-control-Methode	107
6.3.3.	Befunde bei multifaktoriell bedingten körperlichen Leiden	108

6.3.4.	Befunde bei psychischen Leiden	108
6.3.5.	Klinische Bedeutung der Zwillingsmethode bei multifaktoriellen und monogenen Leiden	111
6.4.	Einschränkungen der Aussagen	112
7.	Mutationen beim Menschen	114
7.1.	Spontanmutationen	114
7.2.	Induzierte Mutationen	115
7.3.	Mutagenitätstestung	116
8.	Populationsgenetik	117
8.1.	Population	117
8.2.	Genhäufigkeit	117
8.3.	Unterschiede von Genhäufigkeiten zwischen verschiedenen Bevölkerungen	120
8.4.	Zusammenwirken von Mutation und Selektion	120
8.5.	Balancierter genetischer Polymorphismus	123
9.	Enzymdefekte und deren Folgen	124
9.1.	Grundlagen von genetisch bedingten Stoffwechselstörungen	124
9.2.	Pharmakogenetik	125
9.2.1.	Grundlagen	125
9.2.2.	Genmutationen als Grundlage atypischer Arzneimittelwirkungen	125
10.	Genetische Beratung	127
10.1.	Allgemeines	127
10.1.1.	Auswirkung	127
10.1.2.	Indikationen	129
10.1.3.	Allgemeine ärztliche Maßnahmen	129
10.2.	Autosomal-rezessive Erbkrankheiten	131
10.2.1.	Wiederholungsrisiken	131
10.2.2.	Verwandtenehen	131
10.3.	Autosomal-dominante Erbkrankheiten	132
10.3.1.	Wiederholungsrisiko	132
10.3.2.	Neumutanten	132
10.4.	X-chromosomal-rezessive Erbkrankheiten	133
10.4.1.	Wiederholungsrisiko	133
10.4.2.	Risiko, Überträger zu sein	133
10.4.3.	Das Bayessche Theorem	133
10.5.	Multifaktoriell (polygen) bedingte Erbkrankheiten	136
10.5.1.	Prinzip der empirischen Erbprognose	136
10.6.	Erkrankungen durch Chromosomenaberrationen	139
10.6.1.	Wiederholungsrisiko	139
10.6.2.	Alter der Eltern	139
10.6.3.	Habituelle Aborte, Infertilität	140
10.7.	Pränatale Diagnose	141
10.7.1.	Methode	141
10.7.2.	Indikationen	142
10.7.3.	Praktische Maßnahmen	145
10.7.4.	Grenzen der pränatalen Diagnostik	145
10.8.	Teratogene Fruchtschädigung	146
10.8.1.	Strahlenbelastung	146
10.8.2.	Belastung durch Pharmaka	147
10.8.3.	Virusinfektionen	149
10.9.	Therapie von Erbkrankheiten	152
11.	Genetisches Abstammungsgutachten	153
11.1.	Blutgruppen und Serumproteine	153
11.1.1.	Allgemeines	153

11.1.2.	Blutgruppen-Systeme	154
11.1.3.	Serumgruppen	156
11.1.4.	Enzymgruppen	157
11.1.5.	Vaterschaftswahrscheinlichkeit	158
11.2.	Erbbiologisches Abstammungsgutachten	158
Prüfungsfragen		162
Abbildungsnachweis		178
Literatur		179
Register		181

1. Biochemische Grundlagen der Humangenetik

Avery, MacLeod and McCarty führten 1944 als erste den Nachweis, daß Desoxyribonucleinsäure (DNS) die genetische Information enthält. Watson and Crick entwickelten 1953 das Doppelhelix-Modell der DNS mit zwei komplementären Strängen von Nukleotidbasen.

1.1. Molekularbiologie

Von einigen RNS-Virusarten abgesehen ist bei allen Lebewesen die DNS die genetische Substanz. Auch beim Menschen erfolgt die Protein-Biosynthese unter Beteiligung der Komponenten: DNS, RNS-Polymerase, Boten-RNS, Transfer-RNS, Ribosomen. Die in der Polynukleotid-Sequenz des DNS-Stranges enthaltene genetische Information wird unter Mitwirkung des Enzyms RNS-Polymerase in den komplementären Strang der Boten-RNS (m RNA) transkribiert. Die Polynukleotid-Sequenz der Boten-RNS dient als Vorlage für die Aminosäure-Sequenz der Proteine; diese Übersetzung (Translation) findet in den Ribosomen statt. Für jede der 20 verschiedenen Aminosäuren gibt es mindestens eine spezifische Transfer-RNS, die den Einbau der Aminosäure in die richtige Position bestimmt. RNS-Polymerasen, Transfer-RNS-Moleküle und Ribosomen weisen art-spezifische Unterschiede auf (Abb. 1).

Der genetische Code hat sehr wahrscheinlich universale Gültigkeit, d. h. ein bestimmtes Triplet-Codon ist bei den verschiedensten Organismen für den Einbau der gleichen Aminosäure verantwortlich. Der genetische Code gilt auch für den Menschen. Sämtliche biochemisch analysierten Hämoglobinmutanten des Menschen und die Aminosäure-Sequenz-Ergebnisse menschlicher Immunglobuline lassen sich ausnahmslos mit dem Code in Einklang bringen.

Die Regulierung der Genaktivitäten erfolgt bei Mikroorganismen durch zwei Arten von Kontroll-Genen (Abb. 2), die nach *Monod* und *Jacob* als Regulator-Gene bzw. Operator-Gene bezeichnet werden.

Wie man sich die Regulierung der Genaktivitäten in den Zellen höherer Organismen, einschließlich des Menschen, vorzustellen hat, ist noch weitgehend ungeklärt. In Tabelle 1 sind einige der genetisch bedeutsamen Unterschiede von Bakterienzellen und menschlichen Zellen aufgeführt. Es ist somit wahrscheinlich, daß das Modell von *Monod* und *Jacob* nicht einfach auf höhere Organismen übertragen werden kann. Nachgewiesen ist, daß Hormone in die Regulierung von Genaktivitäten eingreifen. Steroidhormone wie Cortison, Hydrocortison, Aldosteron, Testosteron, die Östrogene und auch das Steroidvitamin D steigern die Aktivitäten bestimmter Gene ebenso wie Insulin und Thyroxin. Beobachtet wurde dabei zunehmende Synthese spezifischer m RNA und der zugehörigen Enzyme oder Induktion der Synthese bestimmter Enzyme ohne zunehmende RNS-Synthese.

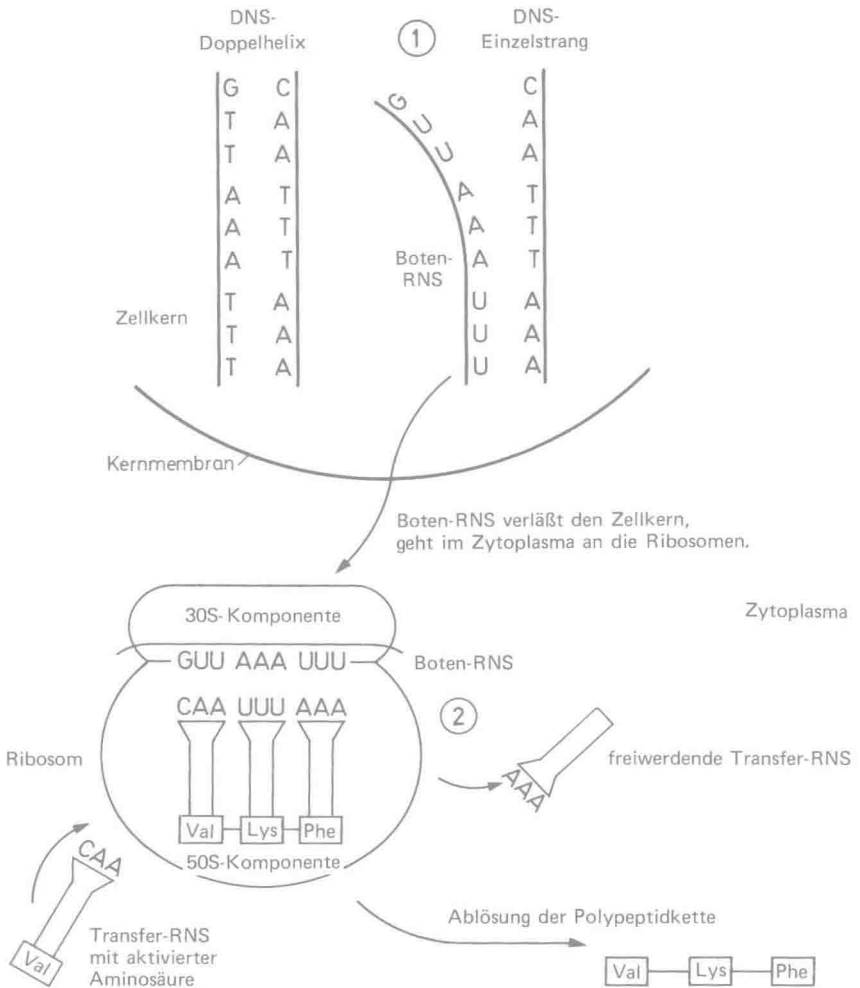


Abb. 1 Schema der Protein-Biosynthese. (1) Transkription, (2) Translation

Das Genom einer jeden Zelle eines höheren Organismus ist komplett, d. h. jede somatische Zelle hat den gleichen Bestand an Genen wie die aus der Vereinigung von Eizelle und Spermium entstandenen Zygote. Eine Ausnahme bilden wahrscheinlich die Antikörper-synthetisierenden B-Lymphozyten und Plasmazellen, deren Differenzierung mit Deletionen und Translokationen von genetischem Material einherzugehen scheint.

In jeder Zelle ist der größere Anteil des Genoms inaktiv, d. h. dessen genetische Information wird nicht in Gen-Produkte übersetzt. Unter Mitwirkung von Kontroll-Genen wird in jeder Zelle jeweils nur ein relativ kleiner Anteil des Genoms aktiviert. In den Zellen verschiedener Gewebe sind verschiedene Gene aktiv, z. B. in der Leberzelle wird Albumin synthetisiert, in den Inselzellen des Pan-

Tabelle 1 Genetisch bedeutsame Unterschiede von Bakterienzellen und menschlichen Zellen

	Bakterienzelle	menschliche Zelle
Zelldifferenzierung	nein	ja
Zellkern	nein	ja
Zellorganellen (Mitochondrien, Golgi-Apparat, Vesikel)	nein	ja
DNS-Menge	0.008×10^{-9} mg	$6,5 \times 10^{-9}$ mg
Chromosomenzahl	1	46
Chromosomenstruktur	DNS-Doppel- helix	DNS sowie basische und saure Nukleoproteine
Repetitive DNS-Sequenzen	nein	ja
Intervenierende DNS-Sequenzen	nein	ja
Operons und polycistronische m RNS	ja	unbekannt
Heterogene nukleare RNS	nein	ja
Halbwertszeit der m RNS	wenige Minuten	wesentlich länger
Ribosomen (Sedimentationskonstanten)	70 S	80 S
Ribosomale Untereinheiten	30 S, 50 S	40 S, 60 S
Gen-Regulierung bei der Transkription	ja	unbekannt
Gen-Regulierung nach der Transkription (Degradation der m RNS, Translation)	unbekannt	wahrscheinlich

kreas Insulin, in den Plasmazellen Antikörpermoleküle, in den kernhaltigen Zellen der Erythropoese Hämoglobin. Zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung sind im gleichen Zellverband oder Organ verschiedene Gene aktiv. Als Beispiel kann die Hämoglobin-Synthese angeführt werden: Im Fötus wird das fötale Hämoglobin F gebildet, das aus 2α - und 2γ -Ketten besteht. Zu diesem Zeitpunkt sind somit die Strukturgene für die α -Kette und die γ -Kette aktiv. Nach der Geburt wird das fötale Hämoglobin F weitgehend durch Hämoglobin A ersetzt.

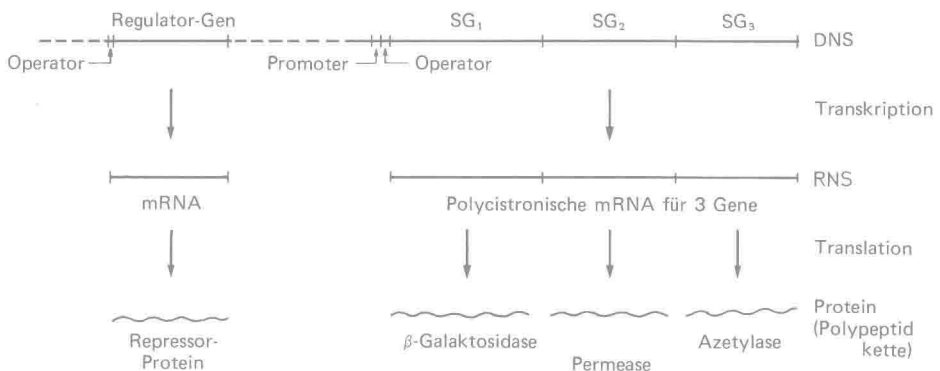


Abb. 2 Schema des Laktose-Operons bei *E. coli*. SG = Struktur-Gen, m RNA = Boten-RNS

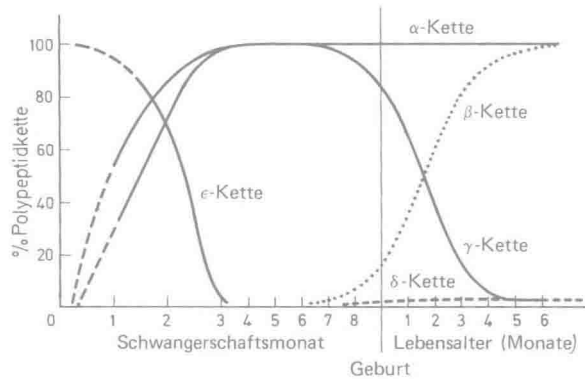


Abb. 3 Bildung der Polypeptidketten der verschiedenen Hämoglobine des Menschen

Hämoglobin A besteht aus 2 α - und 2 β -Ketten (Abb. 3). Nach der Geburt sind folglich die Strukturgene für die α -Kette und die β -Kette aktiv.

Zelldifferenzierung kann demnach interpretiert werden als das Resultat der Inaktivierung und Aktivierung verschiedener Gene. Der spezialisierten Funktion einer differenzierten Zelle entspricht die Aktivität eines ganz bestimmten, von Gewebe zu Gewebe verschiedenen Anteils von Kontroll- und Struktur-Genen des gesamten Genoms.

Erbkrankheiten manifestieren sich häufig nur in bestimmten Zellsystemen; das mutierte Gen gibt sich in der Regel nur in den Zellsystemen zu erkennen, in denen auch das normale Wildtyp-Gen aktiv ist und sich manifestiert.

Hämoglobinsynthese findet nur in den Vorstufen der Erythrozyten statt. Zum Nachweis einer Hämoglobinmutante bedarf es daher der Analyse von Zellen der Erythropoese bzw. seiner Differenzierungsstufe, den kernlosen Erythrozyten. Die Phenylalanin-Hydroxylase wird nur in Leberzellen synthetisiert; ein Defekt dieses Enzyms führt zur Phenylketonurie. Dieser Enzym-Defekt kann in Blutzellen oder in Fibroblasten nicht diagnostiziert werden, da dieses Enzym in diesen Zellen auch bei gesunden Personen nicht nachgewiesen werden kann.

1.2. Molekularbiologische Veränderungen als Grundlage menschlicher Erbleiden

Zu den Erbleiden mit bekanntem primären genetischen Defekt gehören die **Hämoglobinanomalien**, bei denen die strukturellen Änderungen des Hämoglobin-Moleküls biochemisch charakterisiert und ihre Auswirkungen auf Tertiärstruktur, Löslichkeitsverhalten und Funktion aufgeklärt sind.

Bei Negriden häufig ist das Sichelzell-Hämoglobin HbS, welches im homozygoten Zustand mit dem Krankheitsbild der Sichelzellanämie einhergeht. Das Sichelzellhämoglobin ist im Sauerstoffmangelmilieu schlecht löslich, es fällt in den Erythrozyten kristallin aus. Die Erythrozyten werden dadurch bizarr verformt

und unelastisch. Es bilden sich sog. Sichelzellen, die die kapillären Strombahnen infarzieren können. Dadurch werden sehr vielgestaltige Krankheitserscheinungen bedingt, je nachdem, welches Organ betroffen ist: akute abdominale Symptome bei Milzinfarzierung, Pleuro-pneumonie-artige Zustände bei Infarzierungen der Lungenkapillaren, Osteomyelitis-artige Krankheitserscheinungen bei Befall der großen oder kleinen Röhrenknochen, passagere Erblindungen bei Infarzierungen im Bereich der Sehrinde u. a. m. Die Sichelzellen werden beschleunigt abgebaut, woraus eine hämolytische Anämie resultiert.

Die molekulare Ursache für diese vielfältigen Krankheitszeichen ist einheitlich: eine Hämoglobinanomalie mit einem Aminosäureaustausch in der 6. Position der β -Kette; Glutaminsäure ist durch Valin ersetzt. Durch diesen Austausch wird die Oberfläche des Moleküls verändert, so daß sich durch Polymerisation lange Ketten aneinandergelagerter Hämoglobinmoleküle bilden, die den Erythrozyten deformieren.

1.3. Folgen von Genveränderungen für die Gesundheit

1.3.1. Genmutation

Unter einer Genmutation versteht man eine stoffliche Veränderung der DNS eines Genes, die auf die Tochterzellen bzw. den DNS-Tochterstrang übertragen wird. Von Punktmutationen spricht man, wenn die Änderung nur ein einziges Basenpaar betrifft.

Auf Grund der Analyse von etwa 300 verschiedenen Hämoglobinmutanten lassen sich folgende molekulare Typen von Mutationen unterscheiden.

(1) **Substitution:** Austausch einer einzelnen Base im Triplet-Codon durch eine andere Base; entweder als Transition (Purin durch Purin, Pyrimidin durch Pyrimidin) oder – etwas seltener – als Transversion (Purin durch Pyrimidin und umgekehrt). Es handelt sich um den häufigsten Mutationstyp überhaupt; er bewirkt in der Polypeptidkette den Austausch eines Aminosäurerestes.

(2) **Deletion:** a) Verlust eines oder mehrerer Triplet-Codons, die den Verlust eines oder mehrerer Aminosäurereste in der Polypeptidkette bedingt.

b) Selten ist der Verlust *eines* Basenpaares. Er hat eine Verschiebung des Ableserasters zur Folge und bedingt vom Punkt der Deletion ausgehend zahlreiche Veränderungen der Aminosäuresequenz.

(3) **Insertion:** Einfügung eines Basenpaares. Sie bedingt ebenfalls eine Rasterverschiebung. Dieser Mutationstyp ist sehr selten. Auch Insertion eines oder mehrerer Triplet-Codons ist beobachtet worden. Die Polypeptidkette zeigt einen oder mehrere eingefügte Aminosäurereste.

(4) **Ungleiches crossing over:** Sie können eine partielle oder vollständige Genduplikation bewirken; diese sind im Verlauf der Evolution bedeutsam gewesen.

Bei nichthomologem crossing over können Anteile nicht-alleler Gene zu einem neuen Gen fusioniert werden, wie das beispielsweise bei den Lepore- bzw. Anti-Lepore-Hämoglobinen der Fall ist.

(5) Verkürzung oder Verlängerung der Polypeptidkette (und des zugehörigen Gens) durch **Stop-Codon-Mutationen**: Drei verschiedene Triplett-Codons funktionieren als Stop-Codons (Amber, Ochre und End). Basenaustausch von einem Aminosäure-codierenden Triplett zu einem Stop-Codon bedingt Verkürzung der Kettenlänge und umgekehrt.

Nachdem eine Mutation einmal eingetreten ist, wird das mutierte Gen den Mendelschen Gesetzen folgend weitervererbt.

1.3.2. Funktionelle Folgen

Von der Lokalisation und Art der Genmutation hängt es ab, zu welchen funktionellen Folgen der Aminosäureaustausch führt. Zur Beurteilung der Auswirkung ist die dreidimensionale Struktur des Genproduktes, des Proteins zu berücksichtigen, z. B. ob der Aminosäuren-Austausch die Oberfläche des Moleküls oder das Molekülinnere betrifft. Ob ein funktionell aktiver Anteil des Moleküls be-

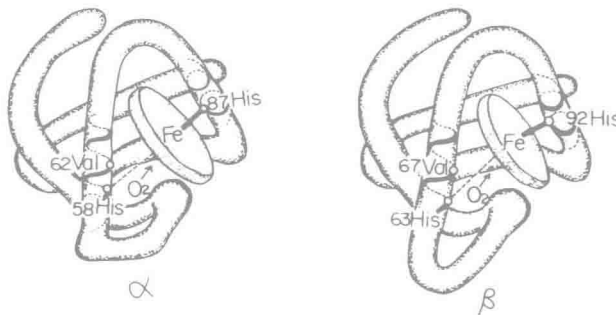


Abb. 4 α- und β-Ketten des Hämoglobins mit Lagebeziehungen zum eisenhaltigen Hämoglobin. Substitution des Histidins α 58, α 87, β 63 oder β 92 durch Tyrosin führt zur Methämoglobinämie

troffen ist oder nicht, ist für die Auswirkung einer Mutation von entscheidender Bedeutung. Funktionell aktive Anteile sind z. B. das aktive Zentrum eines Enzyms oder der Rezeptor für einen Liganden.

Substitutionen, die Häm-Kontakte betreffen, können zu Methämoglobinämie führen, z. B. Ersatz bestimmter Histidin-Reste durch Tyrosin führt zu irreversibler Umwandlung des 2wertigen Eisens des Häms in 3wertiges Eisen (Abb. 4). Letzteres kann keinen Sauerstoff binden und ist somit funktionsuntüchtig.

Substitutionen, die Kontakte der Ketten des Hämoglobinmoleküls untereinander betreffen ($\alpha_1\beta_1$, $\alpha_1\beta_2$), führen mitunter zu instabilen Hämoglobinen, die eine hä-

molytische Anämie zur Folge haben. Außerdem gibt es auch Hämoglobin-Mutanten, die eine erhöhte bzw. eine verminderte Sauerstoffaffinität aufweisen.

Manche Substitutionen an der Moleküloberfläche bleiben ohne Einfluß auf die Funktion und die Löslichkeit. Es gibt zahlreiche Hämoglobin-Mutanten, die nur zufällig bei Routine-Elektrophoreseuntersuchungen entdeckt wurden.

Thalassämien sind Erbkrankheiten, die zu einer hämolytischen Anämie führen. Bei ihnen ist die Synthese bestimmter Hämoglobin-Polypeptidketten vermindert oder aufgehoben (α - bzw. β -Globinketten bei α - bzw. β -Thalassämien). Einige der Thalassämie-Syndrome sind durch Deletionen eines ganzen Gens bedingt, z. B. des α -Ketten-Strukturgens bei der α -Thalassämie I, die in Südostasien häufiger vorkommt.

1.3.3. Multiple Allelie

Als Allel bezeichnen wir eine von zwei oder mehreren verschiedenen Zustandsformen eines Gens. Allele Gene nehmen auf homologen Chromosomen homologe Loci ein (s. auch 4.1.).

Die Begriffe homozygot und heterozygot beziehen sich immer auf ein Allelenpaar: sind die Allele identisch, ist das Individuum homozygot, sind die Allele verschieden, ist es heterozygot.

Am AB0-Blutgruppen-Locus können beide Allele die Information 0 tragen, der Genotyp ist homozygot 00. Trägt dagegen ein Allel die Information A, das andere die Information 0, so ist der Genotyp A0, das Individuum ist heterozygot. Da ein Individuum im diploiden Chromosomensatz von jedem Gen nur ein Paar hat, kann es selber immer nur zwei allele Gene haben. Dagegen kann es in einer Bevölkerung für einen bestimmten Genort eine Reihe verschiedener Allele geben, so für den AB0-Genort die Allele A_1 , A_2 , B und 0. Man spricht in einem solchen Fall von einer allelen Reihe oder multipler Allelie.

HbS und HbC sind beides Mutationen im gleichen Cistron, nämlich des Strukturgens für die β -Kette des Hämoglobins, und zwar sind beide durch Aminosäuresubstitutionen in der 6. Position gekennzeichnet. Bei einigen Negerstämmen kommen beide mutierte Gene vor; sie verhalten sich wie Allele: Wir kennen nicht nur die Genotypen $\beta^A\beta^A$, $\beta^A\beta^S$, $\beta^S\beta^S$ und $\beta^A\beta^C$, $\beta^C\beta^C$, sondern auch $\beta^S\beta^C$. Die korrespondierenden Phänotypen sind HbA, HbAS, HbS, HbAC, HbC, sowie HbSC. In diesen Negerstämmen sind also drei allele Gene (β^A , β^S , β^C) vorhanden.

1.3.4. Mutationen nicht gekoppelter Loci mit verwandter Funktion

Das Hämoglobin-Molekül des Erwachsenen, HbA, ist ein Tetramer, der aus zwei verschiedenen Arten von Ketten zusammengesetzt ist, $Hb\alpha_2\beta_2$. Mutationen der Gene für α - und β -Ketten vererben sich voneinander unabhängig, da die Gene für die α -Kette und die β -Kette genetisch nicht gekoppelt sind und vermutlich auf verschiedenen Chromosomen liegen.

1.3.5. Funktionsänderung von Proteinen als Folge von Mutationen

Die am „Modell“ Hämoglobin gewonnenen Erkenntnisse sind sinngemäß auf Enzym-Proteine zu übertragen, wie sich jetzt durch die Analyse der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mutanten abzeichnet.

Mutanten von Enzym-Proteinen können mit einer Beeinträchtigung der Enzym-Aktivität einhergehen, wenn die Aminosäuresubstitution das aktive Zentrum oder das allosterische Zentrum in Mitleidenschaft zieht.

1.3.6. Auswirkung von Homozygotie und Heterozygotie bei Enzymveränderungen

Mutanten von Enzym-Proteinen sind die Ursache erblicher Stoffwechselkrankheiten. Meistens sind nur für die Mutante homozygote Personen von der Krankheit betroffen. Ist das mutierte Gen auf einem Autosom lokalisiert, spricht man von autosomal-rezessivem Erbmodus. Auch auf dem X-Chromosom lokalisierte Gene können zu erblichen Stoffwechselkrankheiten führen. X-chromosomal rezessiver Erbgang liegt vor, wenn die für das X-Chromosom hemizygoten, von der Mutation betroffenen Männer an einer klinisch manifesten Erkrankung leiden, während die heterozygoten Trägerinnen des mutierten Gens (Konduktorinnen) zumeist symptomfrei sind. Phenylketonurie, Alkaptonurie, Galaktosämie usw. werden durch den Nachweis herabgesetzter Aktivitäten spezifischer Enzyme biochemisch definiert. Eine ausführliche Analyse der Primärstruktur dieser Enzyme und ihrer Änderung bei diesen Mutationen steht noch aus.

Heterozygote für ein rezessiv vererbtes Leiden, die ein normales Allel und ein mutiertes Gen aufweisen, sind unter normalen Lebensumständen gesund und unauffällig. Bei Stoffwechselleiden mit bekanntem Enzymdefekt beträgt die Enzymaktivität der Heterozygoten um 50% der Norm (s. 4.3.7.).

1.3.7. Genetische Grundlagen morphologischer Anomalien

Die erblichen morphologischen Anomalien sind biochemisch noch nicht definiert, z. B. Polydaktylie. Diese werden oft dominant vererbt, wenn sie einem einfachen *Mendelschen* Erbgang folgen.

Eine Erbkrankheit mit einem einfachen *Mendelschen* Erbgang beruht auf der Mutation eines einzelnen Gens. Diese Gene bestimmen die Primärstruktur einer Boten-RNS und somit einer Polypeptidkette. Letzten Endes dürfte jedes *Mendelsche* Merkmal in dieser Weise zu interpretieren sein.

Bei der Klassifizierung des Erbgangs ist zu beachten, daß bei der Zuordnung eine Übereinkunft über das Niveau der Analyse besteht. Als Beispiel soll wiederum das Sichelzell-Hämoglobin-HbS dienen. Eine klinisch manifeste, behandlungsbedürftige Krankheit, die Sichelzellanämie, findet sich bei für das Sichelzellgen homozygoten Personen ($\beta^S\beta^S$). Die heterozygoten Anlageträger ($\beta^A\beta^S$) sind im allgemeinen nicht krank und bedürfen keiner Behandlung. Das Sichelzellgen ist