

ERBGEFÜGE

BEARBEITET VON

G. FLATZ · W. FUHRMANN · H. W. GOEDDE · G. JØRGENSEN
H. KØSSEL · TH. KOSKE-WESTPHAL · F. MAINX · E. PASSARGE
G. RØHRBORN · W. SCHLOOT

REDIGIERT VON

FRIEDRICH VOGEL

MIT 264 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · HEIDELBERG · NEW YORK
1974

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Grundlagen der Genetik. Von FELIX MAINX. Mit 9 Abbildungen	1
Einleitung	1
A. Die klassische Genetik und die Methoden ihrer Begründung	2
1. Die kreuzungsanalytische Methode. Das Gen als Spaltungs- und Rekombinations-einheit	2
a) Die Mendelschen Regeln	3
b) Die Objekte der genanalytischen Forschung	6
c) Der statistische Charakter der Mendelschen Regeln	7
d) Beispiele für genanalytische Versuchsergebnisse und deren Interpretation . .	8
e) Erbgut und Umwelt	12
2. Die Mutationsforschung. Das Gen als Mutationseinheit	13
a) Mutation und Mutante	13
b) Spontane und induzierte Mutabilität	14
3. Cytogenetik. Das Gen als Lokalisationseinheit	17
a) Der Zellkern	17
b) Allgemeine Chromosomentheorie der Vererbung	17
c) Spezielle Chromosomentheorie der Vererbung	20
d) Die genotypische Geschlechtsbestimmung	24
e) Chromosomenstruktur und Gene, strukturelle Chromosomenaberrationen .	25
f) Numerische Aberrationen im Chromosomensatz	29
B. Das Genom als Steuerungszentrum	30
1. Genetik und Entwicklungsphysiologie	30
2. Das Problem der primären Genwirkung	33
C. Krise und Erweiterung des klassischen Genbegriffs	34
D. Vererbung bei Viren und Bakterien, Molekulargenetik	36
1. Cytochemie der Erbstruktur	36
2. Die DNA als Informationsträger	37
3. Die Parasexualität der Viren und Bakterien	38
4. Das Operon-Regulator-Modell bei höheren Organismen	46
E. Das genetische System als Grundlage der Evolutionsprozesse	49
1. Die potentielle genische Mannigfaltigkeit	49
2. Populationsgenetik	50
3. Genetik und Phylogenie	51
F. Die Evolution der Mechanismen der Geschlechtsbestimmung	52
1. Hermaphroditismus und Getrenntgeschlechtlichkeit	52
2. Mechanismen der genotypischen Geschlechtsbestimmung bei Wirbellosen .	53
3. Mechanismen der genotypischen Geschlechtsbestimmung bei Wirbeltieren .	55
4. Allgemeine Betrachtungen zur Phylogenie der Geschlechtsbestimmung .	58
G. Vergleichende Genetik der Säugetiere	59
H. Extrachromosomale Vererbung	61
J. Die prinzipiellen Möglichkeiten für im Erbgut begründete pathologische Erscheinungen .	63
K. Diskussion irrtümlich oder irreführend verwendeter genetischer Begriffe . . .	65
Literatur	67
 Molekulare Grundlagen der Genetik. Von HANS KÖSSEL. Mit 48 Abbildungen	71
Einleitung	71
I. Molekulare Strukturen und ihre Bausteine	72
A. Nucleinsäuren	72
1. Mononucleotide	72

2. Polynucleotide	77
a) Primärstruktur	77
b) Sekundärstruktur	81
c) Tertiärstrukturen	83
d) Quartärstrukturen	85
B. Proteine	85
1. Aminosäuren	85
2. Proteine	85
a) Primärstruktur	85
b) Überstrukturen	87
C. Ribosomen	87
II. Funktionen	88
A. Funktion von DNA	88
1. DNA als Träger der genetischen Information	88
2. Replikation von DNA	89
3. Weitere DNA-Enzyme	92
4. Reparaturprozesse	94
5. Restriktion und Modifikation	97
6. Rekombination	98
7. Synthetische DNA	98
8. DNA als Matrize zur RNA-Synthese	99
B. Funktion von RNA	101
1. RNA als Träger der genetischen Information bei Viren, Replikation von Viren-RNA	101
2. RNA als Matrize zur DNA-Synthese	102
3. Polynucleotidphosphorylase	102
4. Transfer-RNA (tRNA)	103
5. Proteinbiosynthese	107
III. Der genetische Code	113
A. Der genetische Code in vitro	114
B. Der genetische Code in vivo	118
1. Punktmutationen	119
2. Rastermutationen (Frame-shift mutations)	121
IV. Suppression	123
A. Suppression durch mutierte tRNA	124
B. Suppression durch mutierte Ribosomen	126
V. Regulation	127
A. Regulation auf der Ebene der Transkription	127
B. Regulation auf der Ebene der Translation	130
VI. Mechanismen der Übertragung genetischer Information	131
A. Transformation	131
B. Konjugation	132
C. Transduktion	135
Literatur	136
Die formale Genetik des Menschen. Von W. FUHRMANN. Mit 53 Abbildungen	147
I. Der Mensch als Objekt genetischer Forschung	147
1. Die Gene des Menschen	148
2. Die Aufzeichnung eines Stammbaums	149
II. Mendelsche Erbgänge beim Menschen	151
1. Kodominante (kombinante) Vererbung	151
2. Autosomal-dominanter Erbgang	152
3. Autosomal-recessiver Erbgang	152
a) Verwandtenehen	162
b) Nachweis von Heterogenie bei autosomal-recessiven Erbleiden	165
4. Geschlechtsgebundene Vererbung	167
a) Die Geschlechtsbestimmung beim Menschen	167
b) Der X-chromosomal recessive Erbgang	168

c) Geschlechtsbegrenzte Manifestation autosomaler Gene	170
d) X-chromosomal dominanter Erbgang	172
e) Der X-chromosomale Erbgang mit Letalität der Hemizygoten	175
f) Formalgenetische Konsequenzen der Lyon-Hypothese	177
g) Frage des unvollständig geschlechtsgebundenen Erbgangs	179
h) Y-chromosomal Vererbung	182
5. Abnorme Segregation	183
6. Multiple Allele	186
7. Die Lokalisation von Genorten	186
8. Formale Aspekte möglicher Kontrollgenmutationen beim Menschen	189
9. Formalgenetische Konsequenzen von Genduplikationen	195
III. Extrachromosomale Vererbung	196
IV. Multifaktorielle Vererbung	196
1. Multifaktorielle Vererbung mit Schwellenwerteffekt	204
2. Die Zwillingsmethode	207
a) Voraussetzungen für die Anwendung der Zwillingsmethode und Kritik	210
b) Abschätzung der Manifestationswahrscheinlichkeit mittels der Zwillingsmethode	215
3. Unterscheidung zwischen monofaktoriellem Erbgang und multifaktorieller Vererbung mit Schwellenwerteffekt	219
4. Schätzung des Anteils von Erbfaktoren an der Variabilität der Merkmalsausbildung bei multifaktoriell bestimmten Krankheiten	225
V. Die Erbanalyse, Erfassungsfehler und ihre Korrektur	232
1. Die wichtigsten Erfassungs- und Auslesefehler	234
a) Familienauslese	234
b) Probandenauslese	235
c) Synonyme	235
2. Voraussetzungen der Analyse	236
3. Prüfverfahren	236
4. Schätzverfahren	240
5. Die Stellung der Merkmalsträger in der Geburtenreihe	249
VI. Empirische Erbprognose	251
Literatur	252
Die Chromosomen des Menschen und ihre Untersuchung in somatischen Zellen. Von THEA KOSKE-WESTPHAL und EBERHARD PASSARGE. Mit 17 Abbildungen	261
I. Einleitung	261
II. Normale Metaphase-Chromosomen	262
1. Untersuchungsmaterial	262
2. Untersuchungsmethoden	264
a) Mitosenanreicherung	264
b) Knochenmarkpräparate	264
c) Blutkulturen	265
α) Aufbereitung in Makrokultur; sog. Leukocyten-Kultur	265
β) Vollblut oder Mikrokultur	265
d) Langzeitkulturen aus Gewebsexplantaten	266
e) Präparation der Zellsuspensionen	267
3. Spezielle Methoden	268
a) Autoradiographie	268
b) Fluoreszenzmethode	271
c) Giemsa-Banden-Techniken	273
4. Alterseinfluß auf die Zahl der Chromosomen	278
5. Einflüsse der Zellkultur auf Chromosomenzahl und -struktur	278
III. Der Standardkaryotyp	279
IV. Identifizierung einzelner Chromosomen	281
1. Identifizierung der einzelnen Chromosomen nach Standardmethoden, Autoradiographie, Fluoreszenz und Giemsa-Banden-Techniken	283
2. Chromosomenmessungen	289
V. Variabilität des Karyotyps	290
1. Chromosomal Varianten	291
2. Lage und Häufigkeit der Varianten	292

VI. Chromosomal Lokalisierung von Genloci beim Menschen	297
VII. Erhebung und Auswertung von Befunden	301
1. Mikroskopische und photographische Analyse	301
2. Diagnose von Chromosomenmosaiken	303
3. Analyse von Chromosomenbrüchen	303
4. Chromosomenanalyse durch Computer	304
5. Archivierung cytogenetischer Daten	305
VIII. Typen von Chromosomenaberrationen	305
1. Numerische Chromosomenanomalien	305
a) Anomalien der Geschlechtschromosomen	305
b) Anomalien der Autosomen	305
c) Polyploidie	306
2. Stabile strukturelle Chromosomenanomalien	306
a) Terminale Deletionen	306
b) Balancierte Robertsonsche Translokation	306
c) Balancierte reziproke Translokationen	306
d) Inversionen	306
e) Insertionen	306
3. Unstabile Struktur anomalien	307
a) Ringchromosomen	307
b) Austauschfiguren	307
IX. Pathologisch-Anatomische Auswirkungen von Chromosomenanomalien	308
1. Fehlbildungssyndrome infolge Störungen der Autosomen	308
a) Pathologisch-anatomische Anomalien bei Störungen der Geschlechtschromosomen	310
2. Störungen der Embryonalentwicklung	310
3. Chromosomenanomalien bei Tumoren	311
4. Genetische Krankheiten mit Neigung zu Chromosomenbrüchigkeit und Tumoren	312
X. Nomenklatur	313
1. Nomenklatur des normalen Karyotyps und numerische Abweichungen	313
2. Nomenklatur der strukturellen Anomalien (Chicago-Nomenklatur, 1966)	314
3. Nomenklatur der Chromosomen-Bänderung	315
4. Änderungen der Chicago-Nomenklatur und neue Symbole des Paris Report (1972)	315
Literatur	316
Biochemische Genetik des Menschen. Von W. SCHLOOT und H. W. GOEDDE. Mit 77 Abbildungen	325
A. Einleitung	325
I. Molekulare Struktur und biologische Aktivität	325
II. Genotyp und Umwelt	326
III. Methodische Probleme und Aufgaben biochemisch-genetischer Untersuchungen an Menschen	327
B. Methoden in der Biochemischen Genetik	328
I. Biochemische Bestimmung qualitativ und quantitativ individuell verschiedener Merkmale	329
1. Elektrische Ladung, Molekülgröße und -gestalt	329
2. Immunologische Eigenschaften, Molekulargewichtsbestimmungen	332
3. Katalytische Eigenschaften von Enzymproteinen	332
4. Beispiele für die Untersuchung von Enzymproteinvarianten	336
a) Ahornsirupkrankheit	338
b) Alkoholdehydrogenase	340
c) Pseudocholinesterase	340
II. Zwillingsuntersuchungen	345
1. Isonicotinsäurehydrazid (INH)	346
2. Lactatdehydrogenase (LDH)	347
3. Pseudocholinesterase (PCHE)	348
III. Familienuntersuchungen	351
IV. Populationsgenetik	356

C. Variabilität im Bereich des Normalen	360
I. Häufigkeit und Verbreitung genetisch bedingter (Protein-)Polymorphismen	360
II. Polymorphismus der Blutgruppensubstanzen: Biochemische Grundlagen	365
III. Enzymproteinpolymorphismus und seltene Strukturvarianten: Pseudocholinesterase (PCHE, Serumcholinesterase)	369
IV. Quantitative Unterschiede der Proteinsynthese: Additivität der Genwirkung	373
1. N-Acetyltransferase	376
2. „Nebengene“	384
3. Säure Erythrocytenphosphatase (SEP)	385
4. Haptoglobin	388
5. Allgemeine Schlussfolgerungen	389
V. Polymorphismus und Variabilität des Haptoglobins	390
1. Varianten der α -Ketten	391
2. Genetische Mechanismen	394
3. Molekülstruktur der Haptoglobinproteine	396
a) α -Ketten-Varianten	396
b) β -Ketten-Varianten	398
4. Physiologie des Haptoglobins	398
5. Immunologische Eigenschaften	402
6. Haptoglobinspiegel/Genetik	402
7. Phänkopieeffekte	403
8. Selektionsfaktoren	403
VI. Genetisch bedingte Polymorphismen bei Isoenzymen: Lactatdehydrogenase (LDH)	405
D. Biochemische Genetik — Klinische Genetik	408
I. „Erbkrankheiten“ / Abgrenzung	408
1. Keimbahnzellen	409
2. Somazellen	410
II. Häufigkeit von Erbkrankheiten und Charakterisierung	411
III. Pharmakogenetik	414
1. Definition und biochemisch-genetische Grundlagen	414
2. Nachweis und Typen pharmakogenetischer Reaktionen	415
3. Pharmakasensitivität	416
a) Glucose-6-phosphatdehydrogenase-Mangel (Favismus)	416
b) Methämoglobinämie nach Acetophenetidin	417
c) Abnorme Hämoglobine	418
d) Reaktion auf Glucocorticoid	419
e) Akatalasie	419
f) Anaphylaktische Reaktion bei Ratten nach Dextran	420
g) Verschiedene Proteinvarianten der Alkoholdehydrogenase (ADH)	421
h) Pharmakogenetisch bedingte Verhaltensweisen	421
4. Pharmakaresistenz	421
a) Cumarinresistenz	421
b) Succinylcholinresistenz	422
5. Pharmakogenetische Störungen und Enzymstoffwechsel	422
6. Pharmakogenetik i.w.S.	425
7. Testen neuer Pharmaka / Interspecies-Vergleich	426
8. Zur Entstehung von Polymorphismen mit pharmakogenetischen Effekten	426
a) Selektionsmechanismen	426
b) Kopplung pathologischer Merkmale mit „unauffälligen“ Indikatormerkmalen	427
9. Diagnose- und Therapiemöglichkeiten im Rahmen der Pharmakogenetik	428
10. Psychopharmakogenetik; Nebenwirkungen von Arzneimitteln	429
IV. Angeborene Stoffwechselkrankheiten: Ahornsirupkrankheit	434
V. Diagnose von Erbkrankheiten bei homozygoten Merkmalsträgern	442
1. Phänkopieeffekte	444
2. Diagnose auf molekularer Ebene	446
a) Diffusions- und Transportdefekte	446
b) Intracelluläre Konzentration von Substraten	446
c) (Enzym-)Protein-Varianten und Syntheseregulation	448

d) Aktivatoren und Inhibitoren der Enzyme	449
e) Cofaktoren oder essentielle Metallionen	449
f) Cytoarchitektur	449
VI. Diagnose heterozygoter Merkmalsträger /Heterozygotentests	452
1. Strukturanalyse von Genprodukten (Enzymproteine)	453
2. Indirekter Nachweis einer Proteinstrukturänderung durch Bestimmung der Enzymaktivitäten und Metabolitenkonzentration bei Heterozygoten usw.	453
3. Bestimmung von Heterozygoten durch Belastungstests	458
4. Zellkulturen	460
5. Amniocentese	462
6. Erkrankungen des Bindegewebes	463
7. Erfassung Heterozygoter bei Erkrankungen ohne Hinweis auf biochemische Störungen	463
VII. Therapie	464
1. Enzymsubstitution	470
2. Enzyminduktion und -repression; Transformation und Transduktion	475
3. Verschiedene Möglichkeiten einer diätetischen Behandlung: Homocystinurie, Hyperaminoacidämien	475
4. Therapiebeginn; pränatale, peri- und postnatale Therapie	478
Literatur	480
Spontane und induzierte Mutationen beim Menschen. Von GUNTER RÖHRBORN. Mit 13 Abbildungen	495
I. Einleitung	495
II. Mutationstypen	495
1. Genmutationen	495
2. Chromosomenaberrationen	496
III. Genmutationen	496
IV. Chromosomenaberrationen	501
1. Chromosomenaberrationen unter Fehlgeburten	501
2. Chromosomenaberrationen unter Geburten	505
V. Spontan oder induziert: Das Testproblem	512
1. Chromosomenanalyse in Lymphocytenkulturen chemisch oder physikalisch experimentierter Menschen	512
2. Chromosomenanalyse in Keimzellen	513
3. Chromosomenaberrationen unter Fehlgeburten	514
4. Chromosomenaberrationen unter Neugebarten	514
5. Pränatale Diagnostik von „induzierten“ Chromosomenaberrationen	514
6. Die Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses unter den Geburten als Mutagenitätstest	515
7. Dominante Leithänotypen	516
8. Somatische Zellmarker	516
Literatur	518
Genetische Aspekte des Mißbildungsproblems. Von W. FUHRMANN. Mit 7 Abbildungen	523
A. Vorwort	523
B. Einleitung	523
I. Untersuchungen über den Einfluß der Genfunktion und ihrer Regulation auf die Differenzierung	524
II. Morphogenese und Organogenese	526
III. Hinweise zur Genetik von Mißbildungen aus der experimentellen Teratologie	527
IV. „Spontanes“ Auftreten von Mißbildungen beim Tier	531
V. Beobachtungen beim Menschen	535
1. Häufigkeit	535
a) Aborte und Letalfaktoren	535
b) Mißbildungshäufigkeit bei Neugeborenen	537
2. Einflüsse des Alters der Eltern	545
3. Mißbildungen mit einfachem Erbgang	545
4. Die Erbgrundlagen häufiger Mißbildungen	546
a) Zwillingsuntersuchungen bei häufigen Mißbildungen	546

b) Der Einfluß der Konsanguinität	549
c) Häufigkeit bei nahen Verwandten	550
d) Das Geschlechtsverhältnis	555
5. Heterogenität der untersuchten Gruppe von Mißbildungen	560
6. Einfluß genetisch kontrollierter mütterlicher Faktoren	566
7. Die Interaktion zwischen genetischer Anlage und exogenen Noxen	572
Literatur	574
Erbfaktoren bei häufigen Krankheiten. Krankheiten mit multifaktorieller (polygener) Determination. Von GERHARD JÖRGENSEN. Mit 38 Abbildungen	581
A. Vorwort	581
B. Einleitung	582
I. Das multifaktorielle genetische System	584
1. Analyse des multifaktoriellen genetischen Systems	584
a) Die kontinuierliche Variabilität	584
b) Familienuntersuchungen	585
c) Zwillingstypenuntersuchungen	590
d) Ansätze zur vertieften Analyse	591
2. Exogene Faktoren in ihrer Bedeutung für das multifaktorielle genetische System	594
3. Praktische Folgerungen und Probleme	607
II. Häufige (multifaktorielle) Krankheiten und Selektion	629
1. Unterschiedliche Selektionswertigkeiten monogener Merkmale in multifaktoriellen genetischen Systemen	631
a) Unterschiedliche Selektionswertigkeit im AB0-Blutgruppensystem	631
b) Unterschiedliche Selektionswertigkeit im Rhessussystem	641
c) Unterschiedliche Selektionswertigkeit in den Serumgruppen	641
α) Haptoglobine	644
β) Gc-Faktoren (group specific component)	645
γ) Gm-Gruppen	645
2. Zum Selektionswert zivilisatorischer Entwicklungen	645
a) Hypertonie	646
b) Diabetes mellitus	647
c) Fettleibigkeit	648
d) Körperliche Anomalien und Mißbildungen	648
α) Rotgrünblindheit	649
β) Gesichtsspaltenbildungen	650
γ) Angeborene Hüftluxation	651
δ) Nasenscheidewandverbiegungen	652
ϵ) Kurzsichtigkeit	653
Literatur	654
Populationsgenetik. Von G. FLATZ. Mit 2 Abbildungen	667
I. Einleitung	667
II. Das Hardy-Weinbergsche Gesetz	667
III. Anwendung des Hardy-Weinbergschen Gesetzes auf menschliche Bevölkerungen	670
1. Erstes Beispiel: Autosomale codominante Gene	670
2. Zweites Beispiel: Autosomale dominante Gene	670
3. Drittes Beispiel: Multiple Allele	671
IV. Erweiterung des Hardy-Weinbergschen Gesetzes für X-chromosomal Gene	674
V. Mutation	676
VI. Selektion	677
1. Selektion gegen Dominante	678
2. Selektion gegen Recessive	678
3. Selektion gegen die Heterozygoten	680
4. Selektion zugunsten der Heterozygoten	683
5. Fitness	683
VII. Genetischer Polymorphismus	685

Inhaltsverzeichnis

XV

VIII. Isolation	690
IX. Migration	692
X. Inzucht	693
XI. Genverteilung und Evolution	696
Literatur	697
Namenverzeichnis	699
Sachverzeichnis	732