

Repetitorium zum Gegenstandskatalog Medizin

Ralf Bauer, Jochen Boese,
Josef Goecke, Johann-Georg Keiner,
Clemens Voeller

Humangenetik Klinische Chemie

Herausgegeben von Ralf Bauer



Walter de Gruyter · Berlin · New York 1978

Dr. Ralf Bauer,
Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

Die Gliederung dieses Repetitoriums wurde dem „Gegenstandskatalog für den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung“, herausgegeben vom Institut für medizinische Prüfungsfragen in Mainz, entnommen.

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Humangenetik. Klinische Chemie. [Gesamtwerk:] Ralf Bauer . . . Hrsg. von Ralf Bauer. 1. Aufl. – Berlin, New York: de Gruyter, 1977.
(Repetitorium zum Gegenstandskatalog Medizin)
ISBN 3-11-006921-0
NE: Bauer, Ralf [Hrsg.]; beigef. Werk

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benützt werden dürften. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

© Copyright 1977 by Walter de Gruyter & Co., vormals G. J. Göschen'sche Verlagshandlung. J. Guttentag, Verlagsbuchhandlung. Georg Reimer. Karl. J. Trübner. Veit & Comp., Berlin 30.

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

Satz: Georg Wagner, Nördlingen. – Bindearbeiten: Dieter Mikolai, Berlin.

Vorwort

Repetitorien und Skripten – mit und ohne Fehler, auf den jeweiligen Prüfer zugeschnitten, versehen mit treffender Charakteristik des Fachgewaltigen und geschmückt mit Verhaltensweisen für die mündliche Prüfung – begleiteten neben dickleibigen Standardwerken die Prüfungen seit jeher. Sie waren gewissermaßen das heimliche Gütezeichen jeder Universität. Erfüllten Sie doch vielerlei Aufgaben:

Den Verfassern sicherten sie neben einer stetig fließenden Einkommensquelle ein Mehr an Wissen, hatten sie doch fleißig die vollständige Vorlesung hören müssen, um das Werk zu erstellen. Dies gilt – hoffentlich – auch für die Verfasser der hier vorliegenden Reihe.

Dem Studenten boten sie die Möglichkeit einer kurzfristigen Wiederholung wesentlicher Prüfungsschwerpunkte.

Dem Prüfer selbst stellten sie ebenfalls eine Informationsquelle dar. Vermochte er doch aus Randbemerkungen und erzählten Anekdoten ein interessantes Bild seiner Person zu gewinnen. Auch über den Umfang des eigenen Prüfungsstoffes im Vergleich zu seinen Kollegen gab ein gutes Skript dem Prüfer Auskunft.

So sind oder waren Skripte und Repetitorium stets Spiegelbild studentischer Emsigkeit. Wer sie einzig und allein als Notanker jahrelangen Müßigganges betrachtet, hat noch nie die gesammelten Vorlesungen nebst Prüfungsspezialitäten erstanden, geschweige denn gelesen.

Seitdem der menschliche Prüfer durch die ach, so gepriesene, objektive Maschine ersetzt wurde, sind diese kostbaren und darum heiß begehrten Aufzeichnungen wertlos geworden. Denn was „der Student soll . . .“, ist jetzt im Gegenstandskatalog zu lesen. Der Gegenstandskatalog stellt für Lehrende und Lernende Hürde und Zielband gleichzeitig dar. Er ist während des Studiums ständig vorhanden; er ist Begleiter und großer Bruder; er eint alle, Student und Professor! Er ist das Maß aller Vorlesungen und Praktika und der Schrecken eines jeden Dozenten.

Jetzt werden unsere medizinischen Hochschulabgänger nach Durchtritt durch das computerkontrollierte Nadelöhr der Prüfung mit einem Wissen ins Patientendasein treten, wie es ehemals unvorstellbar war. Sie werden Fakten kennen, Bedingungssätze mit richtiger und falscher Verknüpfung einordnen, und an der richtigen Stelle das richtige Kreuzlein machen können! Daß man das Physikum besteht, ohne Ahnung in Anatomie zu besitzen, daß man ganze Fächer in den weiteren Abschnitten von vornherein auslassen kann, können nur die bekritteln, die das Revolutionäre des Gegenstandskatalogs gar nicht begriffen haben.

Der Gegenstandskatalog mit seiner mosaikartigen Auflistung des Prüfungsstoffes verlangt neben einem Berg von ausführlichen Lehrbüchern ein schnell und prägnant informierendes Buch.

VI Vorwort

Damit dem Studenten während der Ausbildung und Prüfungsvorbereitung ein praktikables und informatives Nachschlagewerk zur Seite steht, wurde die Reihe „Repetitorium zum Gegenstandskatalog“ begründet. In ihr soll in Übereinstimmung mit der Gliederung des Gegenstandskatalogs dem Studenten all das geboten werden, was zur Beantwortung der aufgelisteten Anforderungen gewußt werden muß. Jedes Buch dieser Reihe stellt ein Kompendium dar, eine Gegenstandskatalogorientierte komprimierte Zusammenfassung der Prüfungsspezialitäten. So dient es zur Erleichterung der Prüfungsvorbereitungen, ist jedoch nicht in der Lage, eine vertiefende Darstellung der einzelnen Fachgebiete zu erbringen. Dieses können nur Vorlesungen, Praktika und Lehrbücher in vollem Umfang leisten.

Dieser vom Verlag Walter de Gruyter mutig eröffneten Reihe wünsche ich ein gutes Bestehen unter der kritischen Leserschaft. Anregungen, Verbesserungen und Wünsche von seiten der angesprochenen Studenten werden stets dankbar berücksichtigt werden.

Berlin, im August 1977

Ralf Bauer

Inhalt

Humangenetik

1. <i>Biochemische Grundlagen der Humangenetik</i>	3
1.1. Gültigkeit der molekularbiologischen Grundlagen für den Menschen	3
1.2. Folgen von Störungen in der Aktivität der Gene für die Gesundheit	5
2. <i>Chromosomen des Menschen</i>	11
2.1. Charakterisierung und Darstellung menschlicher Chromosomen	11
2.2. Geschlechtschromosomen	15
2.3. Geschlechtsbestimmung und -differenzierung	16
3. <i>Chromosomenaberrationen</i>	19
3.1. Entstehungsmechanismen	19
3.2. Häufigkeit	20
3.3. Phänotyp	21
3.4. Gonosomale Chromosomenaberrationen	21
3.5. Autosomale Aberrationen	23
3.6. Chromosomenaberrationen bei Aborten	25
3.7. Somatische Chromosomenaberrationen	26
3.8. Chromosomenkartierung	27
4. <i>Formale Genetik</i>	29
4.1. Kodominante Vererbung	29
4.2. Dominant autosomale Vererbung	29
4.3. Rezessiv autosomale Vererbung	32
4.4. Rezessive X-chromosomale Vererbung	37
4.5. Genkopplung	39
4.6. Letalfaktoren	40
4.7. Geschlechtsbegrenzung	41
4.8. Multiple Allele	42
4.9. Dominante X-chromosomale Vererbung	42
4.10. Heterogenie	43
5. <i>Multifaktorielle Vererbung</i>	45
6. <i>Zwillingsmethoden und Zwillingsforschung</i>	48

VIII Inhalt

7. <i>Mutation und Selektion</i>	54
7.1. Mutation	54
7.2. Somatische Mutationen	55
7.3. Prävention	56
7.4. Selektion, Zusammenwirken von Mutation und Selektion	56
8. <i>Populationsgenetik</i>	58
9. <i>Enzymdefekte und deren Folgen</i>	62
9.1. Erbliche Stoffwechselkrankheiten	62
9.2. Pharmakogenetik	65
10. <i>Genetische Beratung</i>	67
10.1. Allgemeines	67
10.2. Autosomal rezessive Erb leiden	70
10.3. Autosomal dominante Erb leiden	71
10.4. X-chromosomale Erb leiden	72
10.5. Multifaktoriell genetisch bestimmte Leiden	74
10.6. Chromosomenaberrationen	75
10.7. Pränatale Diagnostik	77
11. <i>Möglichkeiten des genetischen Abstammungsnachweises</i>	79
11.1. Methoden	79
11.2. Blutgruppen	79
11.3. Serumgruppen	81
11.4. Enzymgruppen	82
11.5. Vaterschaftswahrscheinlichkeit	82
11.6. Erbbiologisches Abstammungsgutachten	83
Literatur	85
 Klinische Chemie	 87
1. <i>Allgemeine Grundlagen</i>	89
1.1. Aufgaben der klinischen Chemie	89
1.2. Arbeitsweise	89
1.3. Probenentnahme	91
1.4. Analysenprinzipien	95
1.5. Maßsysteme	96
1.6. Zuverlässigkeitskriterien und Fehlerarten	97
1.7. Qualitätskontrolle	98
1.8. Normalbereich, Beurteilung der Ergebnisse	99
1.9. Vergleichbarkeit von Ergebnissen	101

2. <i>Qualitative Nachweise</i>	102
2.1. Urin	102
2.2. Stuhl	110
2.3. Konkreme	110
2.4. Liquor-Eiweißbestimmungen	113
3. <i>Morphologische Nachweise</i>	114
3.1. Blut	114
3.2. Liquor cerebro-spinalis	131
3.3. Harnsediment	131
4. <i>Suchteste</i>	135
4.1. Schnellteste	135
4.2. Toxikologische Nachweise	136
5. <i>Hämostasiologie</i>	138
5.1. Analysengang	138
5.2. Interpretation	138
5.3. Fehlerquellen	139
5.4. Einzelfaktoren	139
6. <i>Wasser, Elektrolyte, Säuren und Basen, Spurenelemente</i>	142
6.1. Wasser	142
6.2. Elektrolyte, Säuren und Basen	143
6.3. Eisen und Eisenbindungskapazität	145
6.4. Jod	146
7. <i>Nachweis von Substraten</i>	147
7.1. Glucose	147
7.2. Protein	148
7.3. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	149
7.4. Hämoglobin	150
7.5. Bilirubin	150
7.6. Porphyrine	151
7.7. Lipide	151
7.8. Harnpflichtige Substanzen	153
8. <i>Nachweis von Enzymen</i>	155
8.1. Allgemeine Grundlagen	155
8.2. Fehlermöglichkeiten	157
8.3. Einzelenzyme	157
9. <i>Hormone</i>	161
9.1. Choriongonadotropin (HCG) im Urin	161

X Inhalt

9.2. 4-Hydroxy-3-Methoxy-Mandelsäure	161
9.3. 17-Ketosteroide im Urin	161
9.4. 17-Hydroxycorticosteroide im Urin	162
9.5. Östrogene im Urin	163
9.6. Cortisol im Plasma	163
9.7. Insulin im Plasma	164
10. <i>Clearance</i>	165
10.1. Allgemeine Grundlagen	165
10.2. Lebertests	168
10.3. Glucoseregulation	169
10.4. Resorptionsprüfung	170
10.5. Magensaftsekretion	171
Literatur	173
Register	175

Humangenetik

1. Biochemische Grundlagen der Humangenetik

1.1 Gültigkeit der molekularbiologischen Grundlagen für den Menschen

1.1.1 Der genetische Code

Ein Basentriplett, das aus 3 in bestimmter Reihenfolge angeordneten Nukleotiden in der RNS besteht, determiniert eine Aminosäure. Die Zuordnung des Triplets (= Codons) zu den einzelnen Aminosäuren wird genetischer Code genannt.

Der genetische Code hat folgende Merkmale:

- Er besitzt Anfang und Ende und wird deshalb nur in einer Richtung abgelesen;
- er ist linear, die einzelnen Triplets überlappen nicht;
- er ist degeneriert, das heißt, es gibt $4^3 = 64$ verschiedene Triplets, aber nur 20 Aminosäuren, so daß mehrere Triplets ein und dieselbe Aminosäure bestimmen;
- er ist universell, das heißt, er gilt für Tiere, Pflanzen und Viren.

Seine Gültigkeit für den Menschen leitet man aus biochemischen Untersuchungen über die Aminosäurezusammensetzung der Immunglobuline und den Hämoglobinmutationen mit ihren Veränderungen in der α - und β -Kette ab.

1.1.2 Die Proteinbiosynthese beim Menschen

Die Erbinformation ist beim Menschen in der DNS der Chromosomen gespeichert. Pro Zellkern beträgt die DNS-Menge ungefähr $6,0 \times 10^{-9}$ mg. Die Proteinbiosynthese läuft in 2 Schritten ab:

a) Transkription

In dieser Phase wird die in der DNS enthaltene Erbinformation auf die m-RNA übertragen. Mit Hilfe des Enzyms RNS-Polymerase wird von einem Strang der DNS eine modifizierte Kopie aus RNS (das Thymin der DNS wird durch Uracil ersetzt und anstelle des Zuckers Desoxyribose steht die Ribose) hergestellt.

b) Translation

In den Ribosomen wird die in den Basentriplets der m-RNS enthaltene Information unter der Mitwirkung einer Transfer-RNS (t-RNS), die für den Abtransport der Aminosäuren verantwortlich ist, in die entsprechende Aminosäuresequenz umgesetzt. Die t-RNS sind aminosäurespezifisch und sorgen dadurch für den Einbau der Aminosäure in die richtige Position.

1.1.3 Genaktivität und Zelle

In der Zelle ist der überwiegende Anteil der Gene inaktiv. Proteinsynthese führen nur die Gene durch, deren Reaktionsprodukte (Enzyme oder Strukturproteine) für die jeweilige Differenzierungs- und Entwicklungsphase der Zelle nötig sind.

1.1.4 Genaktivität in Abhängigkeit vom Zellsystem und vom Entwicklungsstadium

Von Zellsystem zu Zellsystem sind unterschiedliche Gene aktiv. So wird zum Beispiel das Insulin nur in den β -Zellen des Pankreas gebildet und das Albumin nur von den Leberzellen synthetisiert. Auch in den einzelnen Entwicklungsphasen des gleichen Zellverbandes oder Organs zeigen die Gene unterschiedliche Aktivität. Im foetalen Leben sind zum Beispiel die Gene aktiv, die für die Synthese des aus zwei α - und zwei γ -Ketten bestehenden HbF-Moleküls verantwortlich sind. Nach der Geburt setzt die Aktivität der Gene ein, die die Synthese des Erwachsenenhämoglobins A, bestehend aus 2α - und 2β -Ketten, veranlassen.

1.1.5 Die Bedeutung der Genaktivität bei der Differenzierung der Zelle

Die Variabilität der Aktivierung und Inaktivierung der Gene spielt eine wichtige Rolle in der Differenzierung und Arbeitsteilung der menschlichen Körperzellen.

1.1.6 Erbkrankheiten und ihre Manifestation in bestimmten Zellsystemen

Viele Erbkrankheiten, die auf Mutationen einzelner Gene beruhen, offenbaren sich oft nur in bestimmten Zellsystemen. Das liegt daran, daß die Genmutante sich nur in den Zellen manifestieren kann, in denen auch bei gesunden Menschen die ursprünglichen (gesunden) Gene aktiv sind.

1.1.7 Beschränkung der Genaktivität auf einzelne Zellsysteme

Daß die Aktivität von Genen auf bestimmte Zellsysteme beschränkt sein kann, zeigt sich an folgenden Beispielen:

- Fructose-1-Phosphat-Aldolase, die nur in Leber und Niere anzutreffen ist (bei Fehlen : Fructose-Intoleranz),
- Hämoglobinsynthese läuft nur in Erythrozytenvorstufen ab,
- die Glucuronyltransferase ist ebenfalls nur in den Leberzellen vorhanden (bei Mangel: *Crigler-Najjar*-Syndrom),

- die Phenylalanin-Hydroxylase kommt nur in den Leberzellen vor (bei Fehlen: Phenylketonurie).

1.1.8 Regulation der Genaktivität

Wie die Genaktivität in seinen Einzelheiten reguliert wird, ist bis heute noch ziemlich unbekannt; sicher ist jedoch, daß das bei Bakterien gefundene *Jacob-Monod*-Modell sich nicht so ohne weiteres auf höhere Organismen anwenden läßt. Bekannt ist auch, daß manche Hormone eine Gen-regulierende Funktion ausüben. So stimuliert Hydroxycortison die Bildung von RNS und Enzymen in der Leber, indem es sich an Histon heftet und dadurch auf die gensteuernde Funktion des Histon einwirkt. Ebenso soll Testosteron in den Prostatazellen die RNS-Synthese bestimmter Gene stimulieren.

1.2 Folgen von Störungen in der Aktivität der Gene für die Gesundheit

1.2.1 Genmutation

Die Mutation von Genen spielt sich im molekularen Bereich an den Nukleotiden der DNS ab.

1.2.2 Molekulare Typen von Mutationen:

A. Chromosomenmutationen

Die Änderung in der Chromosomenarchitektur wird durch Chromosomenbrüche (Fragmentationen) hervorgerufen. Die verschiedenen Arten der Fragmentationen werden als Defizienz, Deletion, Duplikation, Translokation und Inversion beschrieben. Infolge der Fragmentationen kann es dabei zum Wegfall von mehreren hintereinander folgenden Codons kommen. Auch ohne den Wegfall von Codons kann es bei Chromosomenbrüchen zu einer Änderung der Merkmalsausbildung kommen, nämlich bei der Inversion. Unter einer Inversion versteht man die Drehung eines Chromosomensegments um 180°. Daraus ergibt sich, daß auch die Lage der Gene auf den Chromosomen einen Einfluß auf die Merkmalsausbildung ausüben (sogenannter Positionseffekt).

B. Genommutation

Als Genommutation bezeichnet man eine numerische Veränderung des Chromosomensatzes. Dabei kann es zur Vermehrung oder Verminderung einzelner Chromosomen (z. B. Trisomie oder Monosomie) kommen oder aber es kann der komplette Chromosomensatz von einer Vervielfachung betroffen sein (z. B. Polyploidie).

C. Genmutationen

Unter Genmutationen versteht man vererbare stoffliche Veränderungen im DNS-Strang, die eine Merkmalsveränderung nach sich ziehen. Die Genmutationen können durch den Austausch einzelner Basen in der DNS hervorgerufen werden.

1.2.3 Folge einer Veränderung im genetischen Code

Drei in spezifischer Reihenfolge angeordneten Nukleotiden in der DNS läßt sich ein komplementäres Basentriplett der m-RNS zuordnen. Dem Basentriplett der m-RNS wiederum entspricht ein bestimmtes Basentriplett der t-RNS und diesen allen läßt sich eine ganz bestimmte Aminosäure zuordnen. Diese Entsprechung zwischen dem Basentriplett der DNS (Codogenen), der m-RNS (Codons), der t-RNS (Anticodons) und der Aminosäure einer Polypeptidkette bezeichnet man als Colinearität. Aufgrund dieser Colinearität ist es verständlich, daß Änderungen in der DNS die Bildung einer abgewandelten Polypeptidkette infolge Austausch oder Fortfall von Aminosäureresten nach sich ziehen können.

1.2.4 Beispiele für veränderte Polypeptidketten als Folge einer Änderung im genetischen Code

- die Myoglobinvariante M_b Aberdeen,
- die Carboanhydrase-Variante I_d Michigan und I_c Guam,
- das Sichelzell-Hämoglobin HbS,
- weitere Hämoglobinvarianten (wie zum Beispiel das HbC usw.),
- Varianten von Immunglobulinen (wie zum Beispiel Inv (a +)).

1.2.5 Erbgang bei Veränderungen im genetischen Code

Mutationen, die auf einen engumschriebenen Bezirk in der DNS begrenzt sind, wie es zum Beispiel beim HbS der Fall ist, bei dem in der 6. Position der β -Kette Glutaminsäure durch Valin ersetzt worden ist, folgen in ihrem Erbgang den *Mendelschen* Gesetzen.

1.2.6 Funktionelle Folgen einer Aminosäurensubstitution

Inwieweit ein Aminosäurenaustausch funktionelle Folgen hat, ist von der Art und Lokalisation der Substitution abhängig. Folgende Konsequenzen sind möglich:

- keine Änderung der Funktionen (zum Beispiel: Veränderung betrifft das Molekülinnere),

- die Funktion ist entweder gesteigert oder aber vermindert oder fehlt vollständig (zum Beispiel: bei Veränderungen im aktiven Zentrum von Enzymen),
- die Bildung des Polypeptids ist vermehrt oder vermindert (so beruht zum Beispiel die erhöhte Aktivität von Varianten der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase auf einer erhöhten Produktion von Enzymmolekülen),
- Veränderung in der Funktion des Polypeptids (zum Beispiel bei HbS; die Träger dieser Variante sind gegen Malariaerreger resistent),
- die Stabilität des Polypeptids ist vermindert.

1.2.7 Sichelzell-Hämoglobin HbS

Das Sichelzell-Hämoglobin HbS hat im Unterschied zum normalen Erwachsenen HbA an Position 6 der β -Kette Valin anstelle von Glutaminsäure. Die Folge dieser Aminosäuresubstitution ist, daß das HbS bei Senkung des pO_2 -Druckes seine Löslichkeit verliert und auskristallisiert. Demzufolge nehmen in der Körperperipherie Erythrozyten mit kristallinem HbS Sichelzellform an und weisen eine höhere Zerfallsbereitschaft auf (hämolytische Anämie).

1.2.8 Phänotypische Auswirkungen einer Aminosäuresubstitution im gleichen Gen

Im gleichen Gen können andere Aminosäuresubstitutionen sich phänotypisch als Zyanose bemerkbar machen:

A. Methämoglobinbildung

Ein Hämoglobinmolekül besteht aus 4 Polypeptidketten (2 α - und 2 β -Ketten), die jeweils ein Häm als prosthetische Gruppe aufweisen. Die Nebenvaleanzbindung zum Eisen der Hämgruppe wird durch Histidin an den Positionen 58 und 87 der α -Ketten und den Positionen 63 und 92 der β -Kette geknüpft. Liegt an diesen Stellen statt Histidin Tyrosin vor, so kann die physiologisch vorkommende Oxydation von Hämoglobin zu Methämoglobin nicht mehr durch die Methämoglobin-Reduktase rückgängig gemacht werden, da Tyrosin einen stabilen Komplex mit dem Fe^{3+} der Hämgruppe eingeht. Ist jedoch von dieser Aminosäuresubstitution nur die β -Kette betroffen, so kann die reversible Sauerstoffanlagerung an den α -Ketten erfolgen.

B. Hb-Kansas

Bei dieser Hämoglobinvariante nimmt in der β -Kette die Position 102 Threonin für Asparagin ein. Die Folge dieser Aminosäuresubstitution ist, daß dadurch die Affinität zum Sauerstoff vermindert ist.

1.2.9 Aminosäuresubstitution ohne phänotypische Auswirkungen

Es kommen Aminosäuresubstitutionen an Moleküloberflächen vor, die phänotypisch keine Auswirkungen haben. So fand man bei Elektrophorese-Untersuchungen Hämoglobinmutanten, die weder Abweichungen ihrer Funktion noch in ihrer Löslichkeit aufwiesen.

1.2.10 Synthesestörungen bei Polypeptiden aufgrund von Mutationen

Es kommen auch Mutationen vor, bei denen die Produktion des betreffenden Polypeptids entweder sehr stark vermindert ist oder aber im extremsten Fall ganz fehlt. Beispiel: Thalassämie. Bei den Thalassämien liegt der genetische Defekt in einer verminderten Synthese der α - (α -Thalassämie) oder β -Ketten (β -Thalassämie). Dagegen weist die Struktur der Ketten keine Abweichungen von der Norm auf. Die klinisch-hämatologische Symptomatik äußert sich in einer Mikrozytose, verbunden mit einer eisenrefraktären Hypochromie sowie einer hämolytischen Anämie verschieden schwerer Ausprägung. Reaktiv findet man eine Erhöhung des HbF-Gehaltes.

1.2.11 Hb-Mutanten

Beim Menschen sind auf der ganzen Welt mehr als 150 verschiedene Mutationen für die Gene der Hämoglobinketten (α -, β - und γ -Ketten) gefunden worden.

1.2.12 Frequenz von Hb-Mutanten

Die meisten Hämoglobinmutanten sind sehr selten. Lediglich HbS und HbC sind bei Negern, in Teilen Griechenlands und der Türkei häufiger, während HbE in Südost-Asien und HbD in Indien gehäuft vorkommen.

1.2.13 Mutationen eines Cistrons

Unter einem Cistron versteht man die kleinste Funktionseinheit, die ein Merkmal ausbilden kann, oder anders ausgedrückt, ein Cistron ist für die Codierung einer Polypeptidkette verantwortlich. Als Allele bezeichnet man Gene, die denselben Ort (homologen Genlokus) auf einem Chromosomenpaar einnehmen. Werden nun in der Bevölkerung auf einem Genlokus verschiedenartige Allele festgestellt, so spricht man von multipler Allelie. Die Hämoglobinvarianten HbS und HbC weisen Mutationen im gleichen Cistron auf, das heißt, beide zeigen eine Aminosäuresubstitution in der Position 6 der β -Kette. Populationsgenetische Untersuchungen haben nun ergeben, daß bei

einigen Negerstämmen unter anderem auch der Genotypus β^S, β^C (Phänotyp = HbSC) vorkommt. Damit konnte gezeigt werden, daß sich formalgenetisch Mutationen ein und desselben Cistrons wie multiple Allele verhalten können.

1.2.14 Mutationen an verschiedenen Hb-Cistrons

Die Hämoglobinvarianten der α - und β -Ketten werden durch Mutationen in verschiedenen Hb-Cistrons hervorgerufen. Da diese Hb-Cistrons genetisch nicht gekoppelt sind und auch nicht auf homologen Chromosomen liegen, vererben sie sich unabhängig voneinander nach dem 3. *Mendelschen* Gesetz.

1.2.15 Allgemeingültigkeit der Folgen gestörter Genaktivität

Aus Untersuchungen über die Mutanten des Enzyms Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase hat man die Erkenntnis gewonnen, daß die für das Hämoglobin beobachteten Gesetzmäßigkeiten auch ihre Gültigkeit für andere Proteine (Enzymproteine) haben.

1.2.16 Veränderte Enzymproteine

Ist bei Enzym-Protein-Mutanten das aktive oder das allosterische Zentrum von der Aminosäuresubstitution betroffen, so kann, je nach Schweregrad der Veränderung, die Enzymaktivität erheblich verändert sein.

1.2.17 Genetische Bedeutung von Enzymveränderungen

Mutationen an funktionell wichtigen Enzymen können zu erblichen Stoffwechselkrankheiten (zum Beispiel Phenylketonurie, Alkaptonurie usw.) führen, wenn beim Träger in bezug auf den Defekt Homozygotie vorliegt, da hierbei die Funktion des Enzyms ausfällt. Heterozygote Träger dagegen weisen meistens nur eine herabgesetzte Enzymaktivität auf, die klinisch ohne Folgen ist.

1.2.18 Biochemische Analyse von Erbkrankheiten

Abgesehen von wenigen Erbkrankheiten, die dem einfachen *Mendelschen* Erbgang folgen, ist es bis heute bei dem größten Teil der Erbkrankheiten nicht gelungen, die Veränderung in der Proteinstruktur zu finden. So ist bei vielen erblichen Stoffwechselkrankheiten (zum Beispiel Phenylketonurie, Galaktosämie, Alkaptonurie usw.) weder die Primärstruktur der Enzyme noch deren Veränderung infolge der Mutation bekannt.

1.2.19 Morphologische Anomalien – kein punktförmiger, biochemisch faßbarer Defekt

Morphologische Anomalien, wie zum Beispiel die Polydaktylie, zeigen einen dominanten Erbgang. Bisher ist bei den dominant vererbten Krankheiten die Analyse eines veränderten Proteins in den meisten Fällen nicht gelungen. Als Ursache wird vermutet, daß bei Mutationen durch Wegfall von ein oder zwei Nukleotidpaaren neuartige Genprodukte entstanden sind, die mit dem ursprünglichen Genprodukt des normalen Allels keine Ähnlichkeit mehr aufweisen.

1.2.20 Mögliche Ursachen von Erbkrankheiten mit einfachem Mendelschen Erbgang

Nach der Aufdeckung der genotypischen Ursache vieler Hämoglobinvariationen und auch einiger anderer Krankheiten kann man annehmen, daß wahrscheinlich die meisten Erbkrankheiten, die einem einfachen *Mendel*-schen Erbgang folgen, durch das Fehlen oder die Anomalie eines spezifischen Proteins ausgelöst werden.