

# Kleiner Genetikkurs :

## Was sind Chromosomen, Gene, Genprodukte?

### Einführung:

Der Mensch (*Homo sapiens*) besteht aus etwa 10<sup>14</sup> Zellen pro Körper, das entspricht der Zahl 10 mit weiteren 14 Nullen angehängt. In dieser unendlich großen Zahl von Zellen kommt es jede Minute zur Bildung von 200 x 10<sup>6</sup> neuen Zellen, was immerhin schon der vorstellbaren Zahl von 200 Millionen Zellen entspricht. Jede kernhaltige Zelle enthält in ihrem Kern 46 Chromosomen, die eigentlichen Träger der Erbsubstanz. Nahezu alle Zellen sind kernhaltig, denn dies ist die Voraussetzung für die Vitalität einer Zelle mit ihren spezifischen Funktionen. Lediglich die im Blut zirkulierenden roten Blutkörperchen (Erythrozyten) haben keinen Kern mehr, sie verlieren im Verlauf ihrer Reifung im Knochenmark den Kern und schaffen damit Platz für den roten Blutfarbstoff (Hämoglobin), an welchen der Sauerstoff und das Kohlendioxid gebunden wird. Auch die Blutplättchen (Thrombozyten) haben keinen Kern, denn sie sind genau genommen die Zelleibfragmente von viel größeren Zellen, den Knochenmarksriesenzellen (Megakaryozyten). Auch die reifen Samenzellen sind nicht mit einem Zellkern im engeren Sinn ausgestattet, denn das Köpfchen der Samenzellen selbst ist der Kern, den sie zur Befruchtung beisteuern.

### Die Chromosomen:

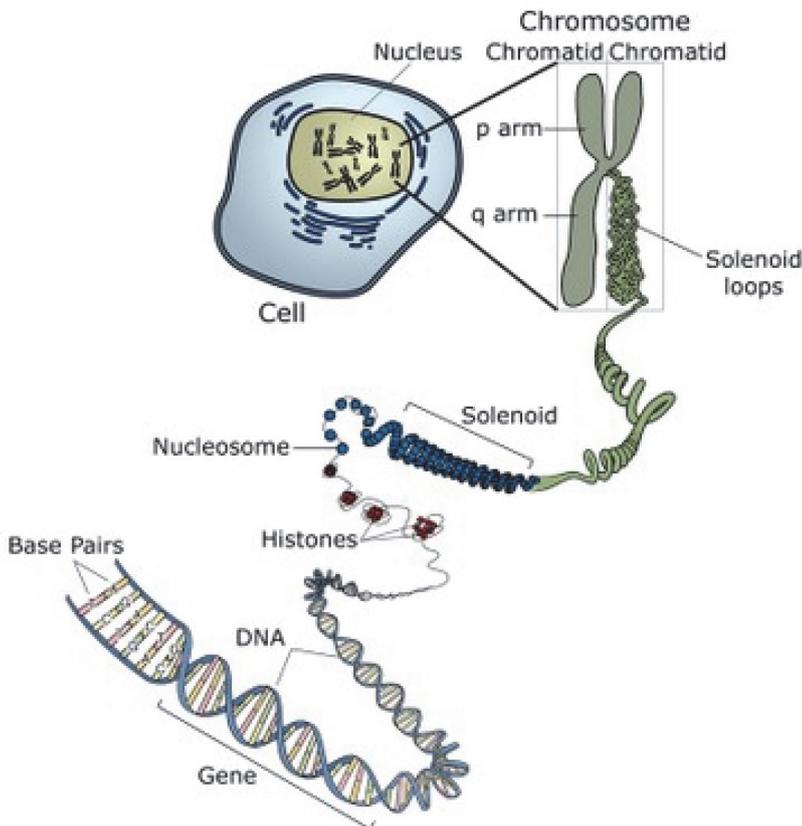


© Clinical Tools, Inc.

*Das Bild der Chromosomen (= Karyogramm) einer Zelle: Man erkennt 23 Paare: 22 Paare der Autosomen, 1 Paar Geschlechtschromosome oder Heterosome: in unserem Bild ein X und ein Y-Chromosom, daher ist diese Zelle von einem männlichen Individuum.*

Jede Zelle besteht aus einem Zelleib (Zytoplasma) und dem Zellkern (Nukleus). Jeder der Zellkerne hat 46 Chromosomen, welche in ihrer Größe unterschiedlich groß sind. Da immer zwei Chromosomen in Länge und Aussehen sehr ähnlich sind, können wir sie in 23 Paare einteilen, wobei die Paare 1,2 und die nachfolgenden sehr

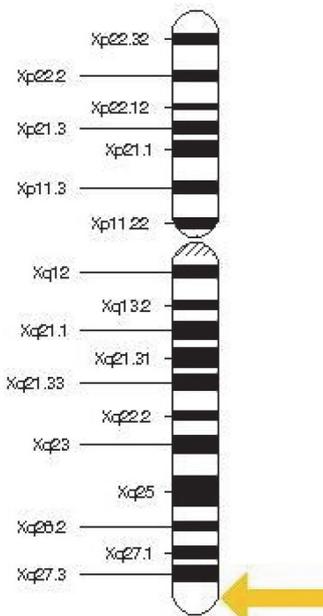
groß, die letzten Paare 20, 21 oder 22 jedoch sehr klein sind. Sie alle nennt man die Autosomen. Das 23. Paar ist ein besonderes Paar, man nennt sie die Geschlechtschromosomen oder die Heterosomen: Sie bestehen in weiblichen Zellen aus zwei langen Chromosomen, die wir als XX-Chromosomenpaar kennen. Bei männlichen Individuen ist in jeder Zelle ein langes und ein kurzes Chromosom typisch, welche wir als XY-Chromosomenpaar bezeichnen. Die Chromosomen bestehen aus einer stützenden Eiweißstruktur, die von einer sehr engspiraligen Anordnung der DNA, der Desoxyribonukleinsäure, umhüllt wird. Diese ist die eigentliche Erbsubstanz und enthält unsere Gene. Die DNA ist so stark gewunden, dass die Entwirrung dieses Fadens aller 46 Chromosomen einer Länge von nahezu 2 Metern entspricht. Dabei ist das Gewicht extrem gering: nur etwa 6 Pikogramm, wobei 1 pg 10<sup>-12</sup> Gramm entspricht. Das ist eine Null mit 12 Kommastellen eines Gramms (Seyffert, Lehrbuch der Genetik, 2003).



Die Desoxyribonuklein-säure (DNA) ist mehrfach stark spiralig gewunden und bildet den Hauptbestandteil der Chromosomen. Selbst in der feinsten Auflösung ist eine spiralig gewundene Doppelhelix wie eine Strickleiter erkennbar. Sie wird aus den Basen A,T,C, und G und verbindenden H-Brücken gebildet.

Image adapted from: National Human Genome Research Institute.

## Die Gene am Beispiel des IDS-Gens für MPS II:



Der Aufbau eines X-Chromosoms mit dem kurzen (p) und langen (q) Arm. Die leicht exzentrisch gelegene Einschnürung entspricht dem Zentromer. Das IDS-Gen für die Iduronat-Sulfatase liegt in Position Xq28, ganz am unteren Ende. Bei Genveränderungen liegt hier der Schlüssel für eine MPS II.

Die Gene liegen verteilt auf der DNA. Es sind dies lediglich genau definierte Abschnitte der DNA mit Funktionen, die wir ihnen heute zuordnen können. Die riesige Zahl von etwa 25.000 zurzeit bekannten Genen wird täglich um neue Gene vergrößert, bei welchen ein Zusammenhang mit einer wichtigen Funktion für den Menschen erkannt wird oder bei welchen wir bei Abweichungen Krankheiten neu definieren können. In Zukunft werden daher noch viele neue Krankheiten durch Genveränderungen erkannt werden, bei welchen wir heute noch nicht abschätzen können, welche Gene es sind durch welche sie verursacht werden, und was die Auswirkung fehlerhafter Gene für die Pathophysiologie der Zellen bedeutet.

Möchte man die Lage eines Gens in einem Chromosom genauer beschreiben, dann lässt sich bei jedem Chromosom ein kurzer (p, oberer) Arm und ein längerer (q, unterer) Arm unterscheiden. Die Nummerierung geht vom Zentrum des Chromosoms (Zentromer) in beide Richtungen aus. Wenn sich das Gen für eine Mukopolysaccharidose Typ II (MPS II, Morbus Hunter) auf dem X-Chromosom an Position Xq28 befindet, dann ist dies weit entfernt vom Zentrum nahe dem unteren Ende. Man kann schon jetzt feststellen, dass es daher bei männlichen Personen nur ein solches Gen gibt, bei Frauen jedoch zwei solche, da sie ja zwei X-Chromosomen haben. Das Gen nennt sich IDS-Gen, was die Abkürzung für das Iduronat-Sulfatase-Gen ist, das Gen für die Bildung des Enzyms Iduronat-Sulfatase.

# Die Erbsubstanz in Form der Desoxyribonukleinsäure:

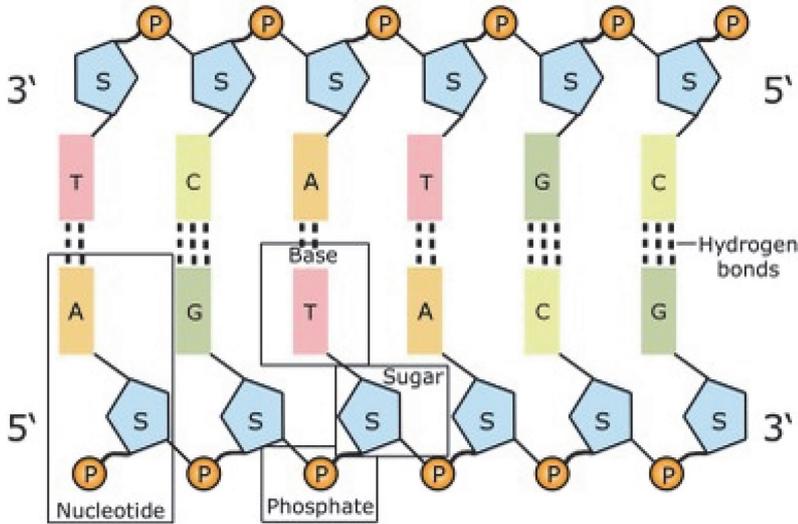


Image adapted from: National Human Genome Research Institute.

Der Aufbau der DNA als Doppelstrang, A liegt immer gegenüber dem T, C liegt immer gegenüber dem G. S bedeutet „sugar“ (Zucker), P steht für Phosphorsäure. Die Buchstaben T,C,A,T,G,C in der oberen Reihe sind ein winziger Teil des im Gen verborgenen Codes.

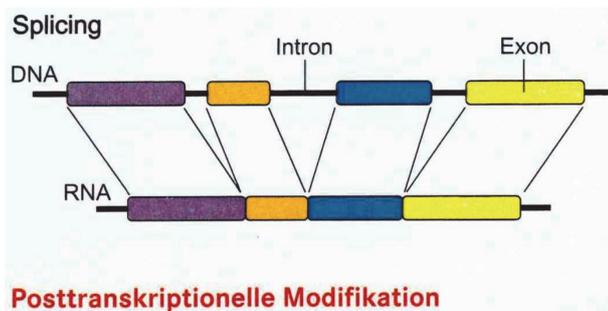
Versucht man die DNA vollständig zu entwirren, so ist die kleinste Einheit noch immer als Doppelhelix zu erkennen: Es sind dies einander vis-a-vis liegende Basen (Adenin, Thymin, Cytosin, Guanin), die durch Wasserstoffbrücken (H-Brücken) miteinander verbunden

sind. Genau genommen angenähert, denn diese H-Brücken können sich bei Bedarf leicht lösen und erlauben das Ablesen der Abschnitte bei einer Aktivierung eines Gens oder die Verdoppelung mittels einer Ribonukleinsäure (RNA). Die RNA ist ähnlich beschaffen wie ein einzelner Strang der Doppelhelix, auch hier sind es die Basen Adenin, Cytosin und Guanin, doch das Thymin ist leicht abgeändert und nennt sich Uracil (U). Wenn wir salopp die Buchstaben A, T, C, G oder U verwenden, sind dies die Abkürzungen der chemischen Substanzen, doch sie erlauben leichter die Assoziation mit dem sogenannten „genetischen Code“, der sich in der Anordnung der DNA und RNA verbirgt. Jedes Gen besteht daher aus einer großen bis sehr großen Anzahl dieser aneinander gereihten Basen, mit einem definierten Anfang und einem Ende. Ein charakteristischer Abschnitt also, der einem Platz im Chromosom genau zugeordnet werden kann.

## Exone und Introne:



© Clinical Tools, Inc

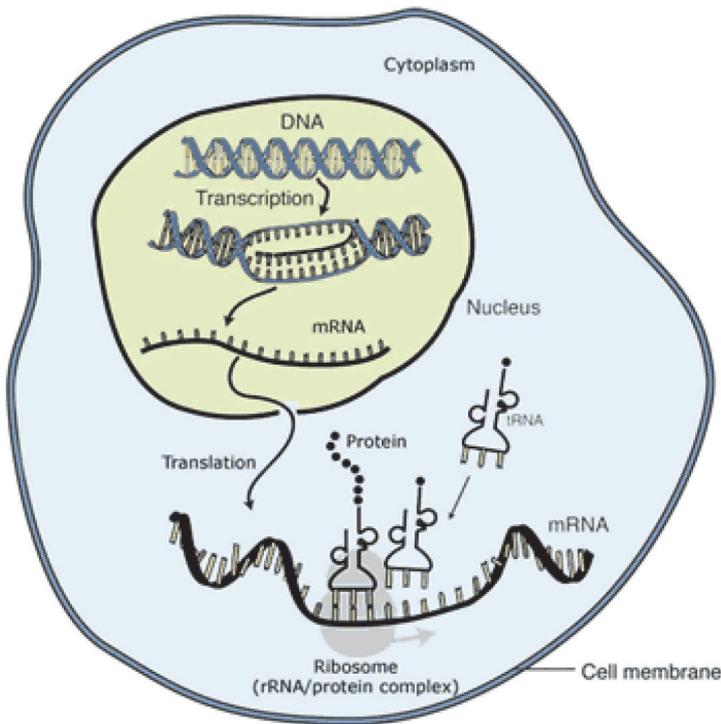


Die Abschnitte eines Gens am Beispiel des IDS-Gens: man unterscheidet 9 Exone, die immer wieder von intronischen Abschnitten unterbrochen werden. Die Länge ist 24.000 Basen (Buchstaben) lang oder 24 Kilobasen (kb). Wird ein Gen aktiviert, um in der Zelle ein Genprodukt herstellen zu lassen, dann liest die RNA nur die Exone ab. Das „Überspringen“ der Introne wird als Splicing bezeichnet.

Wenn man ein Gen genauer in die funktionellen Abschnitte unterteilt, dann finden wir abwechselnd Exone, die für die Bildung eines Genproduktes verantwortlich sind und von der RNA abgelesen wer-

den. Dazwischen Introne, die für das Genprodukt selbst nicht abgelesen werden, aber doch wichtiger sind, als ihnen lange Zeit zuerkannt wurde. Sie können bei Veränderungen in Exon-nahen Abschnitten ein fehlerhaftes und verändertes Ablesen der Exone auslösen. Es gibt Annahmen, dass es in Genen Veränderungen (Mutationen) gibt, die „tief drinnen“ in den intronischen Abschnitten liegen und die Bildung eines Genproduktes beeinträchtigen, die aber mit den herkömmlichen Methoden einer Genuntersuchung nicht erkannt werden können. Man kann dies jedoch durch die Abklärung der RNA oder dem fehlerhaften Genprodukt erkennen.

## Vom Gen zum Genprodukt, Transkription und Translation:



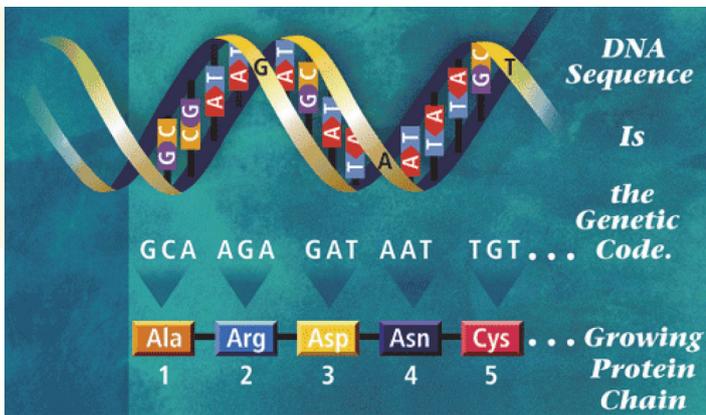
Die DNA öffnet sich und gibt den gewünschten Bereich frei, damit die RNA diesen Abschnitt ablesen kann (Transkription). Sie überbringt diesen abgelesenen Code zu den Ribosomen (Transport), wo die Anordnung der Basen übersetzt wird in die Anordnung der Aminosäuren in einer Eiweißkette oder Protein (Translation).

Die RNA liest in den Genen jene Abschnitte ab, die zur Bildung eines Genproduktes wichtig sind. Dafür öffnen sich die H-Brücken, die RNA legt sich spiegelbildlich auf den gewünschten DNA-Abschnitt (Transkription, Abschreiben) und löst sich dann wieder, um aus dem Kern in die Zelle zu gelangen (Transport), wo sie an den Ribosomen, den kleinen Zellorganellen zur Bildung von Eiweißen,

wieder abgelesen wird, wobei immer die Aneinanderreihung von drei Basen (Triplet) den Code für eine definierte Aminosäure, den kleinsten Bestandteil eines Eiweißes liefern (Translation).

		Second base of codon							
		U	C	A	G				
U	UUU	Phenylalanine phe	UCU	Serine ser	UAU	Tyrosine tyr	UGU	Cysteine cys	U
	UUC	phe	UCC	Serine ser	UAC	tyr	UGC	cys	C
	UUA	Leucine leu	UCA	ser	UAA	STOP codon	UGA	STOP codon	A
	UUG	leu	UCG		UAG	STOP codon	UGG	Tryptophan trp	G
C	CUU	Leucine leu	CCU	Proline pro	CAU	Histidine his	CGU	Arginine arg	U
	CUC	leu	CCC	pro	CAC	his	CGC	arg	C
	CUA	leu	CCA		CAA	Glutamine gin	CGA		A
	CUG		CCG		CAG	gin	CGG		G
A	AUU	Isoleucine ile	ACU	Threonine thr	AAU	Asparagine asn	AGU	Serine ser	U
	AUC	ile	ACC		AAC	asn	AGC	ser	C
	AUA		ACA		AAA	Lysine lys	AGA	Arginine arg	A
	AUG	Methionine met (start codon)	ACG		AAG	lys	AGG	arg	G
G	GUU	Valine val	GCU	Alanine ala	GAU	Aspartic acid asp	GGU	Glycine gly	U
	GUC	val	GCC		GAC	asp	GGC		C
	GUA		GCA		GAA	Glutamic acid glu	GGA		A
	GUG		GCG		GAG	glu	GGG		G

Drei der Basen bilden ein Triplet oder Codon, sie sind der Code oder die Information für eine Aminosäure. Viele aneinandergereihte Aminosäuren sind ein Eiweiß, z.B. ein Enzym für den Abbau einer Mukopolysaccharidose. Die Buchstaben C,A,G und U stehen für die Basen, die Aminosäuren heißen z.B. Valin, Leucin, Serin etc.



Der genetische Code wird bestimmt durch die Anordnung der Basenabfolge. In der Übersetzung (Translation) durch die Ribosomen definiert dies, welche Aminosäure an welcher Stelle in ein Eiweiß (Protein) eingebaut werden soll.

Jede Änderung in einem Gen, sei es das Ausfallen (mindestens) einer Base (=Deletion), das Einfügen von (mindestens) einer Base (=Insertion) oder das Ändern einer Base (=Missense) führt daher in den meisten Fällen zu einer Änderung der Aminosäure, die an dieser Stelle in das Eiweiß eingefügt werden soll und damit häufig zu einer Abänderung der Funktion. Zu einem Enzym beispielsweise, welches üblicherweise aus Eiweiß besteht, welches jedoch dadurch eine verminderte oder fehlende Aktivität hat.

Im sehr ungünstigen Fall führt die Änderung zu einem Code der das Ende der Eiweißkette signalisiert, obwohl sie noch gar nicht zu Ende gebildet wurde (=Stoppmutation), oder durch eine Änderung bei der Ablesung entsteht eine Unordnung, die gar nicht mehr in ein Genprodukt übersetzt werden kann (=frame-shift, Nonsense).

In Befunden wird üblicherweise genau beschrieben, welche Base in der DNA verändert ist(c...), welche Aminosäure im Protein dadurch verändert wurde (p...) bzw. welcher Art die Genmutation ist.

## Das Genprodukt Enzym:

Wenn ein fehlerhaftes Enzym gebildet wird, kann es zahlreiche Ursachen geben, warum es nicht seine notwendige Aktivität entfalten kann: es kann die Struktur abgeändert sein, sodass es die Kette der Mukopolysaccharide nicht genau umhüllen kann, es kann von der Zelle vorzeitig verdaut werden, weil es als fehlerhaft erkannt wurde, es kann in dem sauren Milieu der Lysosomen nicht so lange überleben und hat daher eine verkürzte Halbwertszeit, oder es kann nicht weiter modifiziert werden und den wichtigen Marker Mannose-6-Phosphat angehängt bekommen, welcher notwendig ist, um überhaupt ins Lysosom zu gelangen, damit dort die Mukopolysaccharidketten abgebaut werden können.

## Die Gene der Mukopolysaccharidosen:

Alle Typen mit Ausnahme der MPS II (Morbus Hunter) liegen auf Genen der Autosomen, damit hat jeder von uns zwei Genkopien (Genallele). Ist nur eines der beiden durch eine Genmutation verändert, dann ist man Überträger für diese Genmutation, aber gesund. Eine Veränderung an den Autosomen ist nicht beeinträchtigend, man nennt das autosomal rezessiv. Die Enzymaktivität ist aber üblicherweise vermindert, wenn auch nicht mit klinischen Symptomen verbunden.

Erst zwei Veränderungen, die jeweils eines der beiden Gene betreffen (homozygot = ident) oder kombiniert heterozygot (zwei verschiedene Mutationen) erlauben keine ausreichende Enzymproduktion mehr, man hat Symptome im Sinne einer Mukopolysaccharidose.

Das Auffinden von zwei verschiedenen Mutationen in einem untersuchten Gen muss immer überprüft werden, ob diese im selben Gen liegen (in cis-Position) oder jeweils eine Mutation pro Genallel (in trans-Position). Das geschieht üblicherweise durch Abklärung der Eltern, die jeweils eine der

Genveränderungen tragen sollten und damit klinisch unauffällige Überträger für eine Mukopolysaccharidose sind.

Zum besseren Verständnis sei hier eine Tabelle mit allen Enzymen (Genprodukten) und den jeweiligen Genorten angeführt.

## Die Typen von Mukopolysaccharidosen und ihre Gene

<b>MPS I H, S</b>	M. Hurler M. Scheie	$\alpha$ -Iduronidase	<b>4p16.3</b>
<b>MPS II</b>	M. Hunter	Iduronat-Sulfatase	<b>Xq28</b>
<b>MPS IIIA</b>	M. Sanfilippo A	Sulfamidase	<b>17q25.3</b>
<b>MPS IIIB</b>	M. Sanfilippo B	N-Acetyl- $\alpha$ -Glukosaminidase	<b>17q21</b>
<b>MPS IIIC</b>	M. Sanfilippo C	N-Acetyltransferase	<b>8p11.1</b>
<b>MPS IIID</b>	M. Sanfilippo D	N-Acetylglukosamin-6-Sulfatase	<b>12q14</b>
<b>MPS IVA</b>	M. Morquio A	N-Acetylgalaktosamin-6-Sulfatase	<b>16q24.3</b>
<b>MPS IVB</b>	M. Morquio B	$\beta$ -Galaktosidase	<b>3p21.33</b>
<b>MPS VI</b>	M. Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	<b>5q13</b>
<b>MPS VII</b>	M. Sly	$\beta$ -Glukuronidase	<b>7q21.11</b>
<b>MPS IX</b>	Hyaluronidasedefizienz	Hyaluronidase	<b>3p21.3</b>

### Sonderfall MPS II:

Das IDS-Gen für die Mukopolysaccharidose Typ II liegt auf dem X-Chromosom, ist daher X-gebunden. Ist eine weibliche Person Träger einer Genveränderung, so hat sie üblicherweise keine Symptome, da sie mit dem unveränderten Gen des zweiten X-Chromosoms ausreichend Enzym bildet.

Hat jedoch ein männliches Individuum eine Veränderung im einzigen vorhandenen X-Chromosom, so führt dies immer zu klinischen Symptomen. Das Y-Chromosom trägt nicht die Gene des X-Chromosoms und ist daher nicht in der Lage, das Enzym zu bilden.

Ein seltener Fall von einem weiblichen Individuum mit Morbus Hunter hat meist ungewöhnliche Konstellationen von Genveränderungen als Ursache: z.B. eine Veränderung des IDS-Gens in beiden X-Chromosomen, z.B. einmal vom Hunter-Vater und einmal von der Mutter als Überträgerin, oder einmal von einem Elternteil, einmal spontan entstanden. Es gibt jedoch auch den Fall, dass eine Genveränderung von einem Elternteil weitervererbt wurde, das zweite nichtmutierte IDS-Gen jedoch eine X-Inaktivierung in vielen Körpergeweben erfahren hat. Da wäre man eigentlich ein gesunder Überträger, doch das inaktivierte zweite IDS-Gen kann keine ausreichende Enzymproduktion initiieren, man ist zwar nur Träger einer Genveränderung, jedoch klinisch von Symptomen eines Morbus Hunter betroffen.