

Molekulare Humangenetik: Eine Übersicht über wichtige Begriffe

Allel - ein möglicher Zustand eines genetischen Markers, z. B. unterschiedliche Formen einer DNA-Sequenz, oder verschiedene Mutationen eines Krankheitsgens. Von einer DNA-Sequenz können zwei Allele oder viele Allele vorkommen (biallelisch bzw. multiallelisch). Innerhalb der Bevölkerung kommen oft viele hundert unterschiedliche, als normal einzustufende, Allele eines Gens oder einer DNA-Sequenz vor (multiple Allelie). In einer Person können aber an jedem Genort höchstens zwei verschiedene Allele vorkommen, da ein Individuum i. d. R. je ein Allel eines Gens von der Mutter und eines vom Vater erbt. Sind diese Allele identisch, bezeichnet man das Individuum als homozygot für dieses Allel, sind sie unterschiedlich als heterozygot für dieses Allel. Die Unterschiede in den Allelen werden durch Sequenzvariationen verursacht, die durch Mutation entstehen.

Amnion - die innerste der Eihäute.

AnlageträgerIn - TrägerIn einer Mutation in einem Allel eines Gens (=heterozygot). In diesen Fällen ist die Mutation in einem Allel i.d.R. nicht ausreichend für die klinische Manifestation der Erkrankung. Bei autosomal rezessiven Erbgängen kommt es erst zur klinischen Manifestation, wenn auch das zweite Allel durch eine Mutation verändert wird.

Antizipation - Die Veränderung des Phänotyps einer vererbten Erkrankung in aufeinander folgenden Generationen, meistens im Sinne einer schwereren Erkrankung oder eines früheren Erkrankungsalters. Häufig bei Erkrankungen, die durch Triplet-Repeat-Mutationen bedingt sind (Chorea Huntington, fragiles X-Syndrom).

Assoziation - das gemeinsame Auftreten von bestimmten Allelen mit einem bestimmten Merkmal. Assoziation bezeichnet im Gegensatz zur Kopplung die Beziehung zwischen Allelen, während Kopplung die Beziehung zwischen verschiedenen Loci bezeichnet. Die Analyse der Auftretenshäufigkeit bestimmter Allele in definierten Populationen (i.d.R. Patienten-Population und Kontroll-Population) kann (!) den Nachweis einer pathogenen Wirkung eines Alleles ermöglichen.

autosomal-dominant, autosomal-rezessiv - s. Erbgang

BAC - bacterial artificial chromosome, Vektoren, die zur Klonierung von 100'000 bis 300'000 Basenpaare grossen Inserts genutzt werden, und gleichzeitig eine hohe Stabilität der Inserts aufweisen. Grundlage der meisten zur Zeit verwendeten physikalischen Karten. s. Klon, Vektor.

Bestrahlungshybride - radiation hybrids (RH), Hamster-Zelllinien, die kleine DNA-Bruchstücke aus bestrahlten menschlichen Zelllinien enthalten und weitervermehren. Die Grösse der so vermehrten menschlichen DNA-Fragmente wird durch die Intensität der Bestrahlung bestimmt. Radiation hybrids sind eine wichtige Grundlage der physikalischen Kartierung.

Blastula - sehr frühes Stadium der Entwicklung (beim Menschen etwa am vierten Tag nach der Befruchtung), besteht aus einer äusseren Zellhülle und einer inneren Zellhülle, aus der sich der Embryo entwickelt.

cDNA - complementary DNA, die wieder in DNA zurückübersetzte mRNA (s.d.) eines Gens. Eine möglichst vollständige Bestimmung der cDNAs verschiedener Gewebe in verschiedenen gesunden und abweichenden Entwicklungsstadien geben wertvolle Hinweise auf Gene, die bei diesen biologischen Prozessen eine Rolle spielen.

CEPH - Centre d'Etude de Polymorphisme Humain, eine französische Organisation, die die beste internationale Kollaboration zur genetischen Kartierung aufgebaut und durchgeführt hat (<http://www.cephb.fr/>).

Chorion - die mittlere der Eihäute, die sich zum Teil aus der äusseren Zellschicht der Blastula entwickelt.

Chromosomale Aberrationen - Umlagerungen oder andere Veränderungen des Genoms, die auf der chromosomalen Ebene erkennbar sind. Eine Translokation oder Deletion in einem oder mehreren Patienten mit ähnlichem Erscheinungsbild kann wichtige Hinweise auf die genomische Region geben, die ein Gen enthält, das in dieser Krankheit mutiert ist. Häufige chromosomale Aberrationen sind ausserdem Veränderungen der Chromosomenzahl, Trisomie, Monosomie, und Triploidie (s.d.).

cM, centiMorgan - Masseinheit für den genetischen Abstand zwischen zwei Markern. Ein cM entspricht einem beobachteten Rekombinationsereignis in 100 untersuchten Meiosen. Im menschlichen Genom entspricht ein cM etwa 1 Million Basenpaaren, dieser Wert ist aber in verschiedenen Teilen des Genoms sehr unterschiedlich.

Contig - Gruppe von überlappenden (contiguous) Klonen, die zusammen einem längeren chromosomalen Abschnitt entsprechen. Endziel einer vollständigen physikalischen Kartierung ist ein Contig des Genoms, welcher die Basis darstellt für die Sequenzierung dieses Genoms, s. Karte.

Contiguous gene syndromes - sehr kleine Chromosomenanomalien (meist Deletionen oder Duplikationen), die durch einen spezifischen komplexen Phänotyp charakterisiert sind. Das ursächlich betroffene DNA-Segment umfaßt mehrere, in einer Chromosomenregion aneinandergrenzende Gene, die unabhängig voneinander zum Phänotyp beitragen.

Cosmid - Vektoren, die etwa 30 bis 50 Kilobasen grosse Inserts (s.d.) aufnehmen können, s. Klon, Vektor.

Deletion - Fehlen eines Chromosomen- bzw. DNA-Segments. Interstitielle Deletion: Bruchstückverlust innerhalb eines Chromosoms im Gegensatz zur terminalen Deletion, bei der Endabschnitte eines Chromosoms verloren gehen.

de novo Deletion/Mutation - nicht von einem der Eltern geerbte, sondern im betroffenen Individuum neu aufgetretene Deletion/Mutation.

Direkte Diagnostik - ist das bei einer Erbkrankheit betroffene Gen in seiner Lokalisation und Nukleotidsequenz bekannt, kann bei Patienten und Anlageträgern der molekulare Defekt (Mutation) in diesem Gen direkt identifiziert werden.

Disomie, uniparentale - s. uniparentale Disomie.

DNA - Deoxyribonukleinsäure (englisch: deoxyribonucleic acid). Träger der Erbinformation in der Zelle. Besteht aus den vier Basen Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C), die Paare bilden (A + T, C + G), und durch diese Komplementarität einen Doppelstrang bilden können.

DNA-Chip - die Anordnung von vielen tausend DNA-Fragmenten auf einer kleinen Glasfläche, z.B. einem Objekträger. Durch Hybridisierung mit DNA-Fragmenten unterschiedlicher Herkunft werden sie in nächster Zukunft die Analyse vieler tausend Gene oder Marker in einem Arbeitsschritt ermöglichen. Prinzipiell werden zur Zeit vor allem zwei unterschiedliche Formen des DNA-Chips unterschieden, (1) der Gen-Chip und (2) der Oligonukleotid-Chip. Beim Gen-Chip werden PCR-Produkte von möglichst vielen verschiedenen Genen aufgetragen. Durch Hybridisierung mit fluoreszierend markierter cDNA aus Zellen in unterschiedlichen physiologischen Zuständen können Gene identifiziert werden, die in diesen unterschiedlichen Zuständen aktiviert oder inaktiviert werden. Beim Oligonukleotid-Chip werden 10 bis 50 Nukleotide lange Oligonukleotide direkt auf dem Glasträger synthetisiert. Die Sequenz der Oligonukleotide kann von Position zu Position variiert werden, so dass durch ein Hybridisierungsexperiment eine grosse Anzahl von Sequenzunterschieden untersucht werden kann (<http://cmgm.stanford.edu/pbrown/>; <http://www.nhgri.nih.gov/DIR/LCG/15K/HTML/>).

ELSI - Ethical, legal, and social issues, also ethische, soziale und legale Fragen, die durch die Erforschung des menschlichen Erbmaterials aufgeworfen werden. In dieses Programm werden etwa 5% der Human-Genom-Projekt-Finzen investiert (Internet-Adresse: <http://www.ornl.gov/hgmis/resource/elsi.html>).

Epistasis - Wechselwirkung der Genprodukte (Proteine) mehrerer verschiedener Gene.

Erbgang - Erbmodus

autosomal dominanter Erbgang - Vererbungsmodus bei dem ein Merkmal bereits ausgeprägt wird, wenn das auslösende Allel nur einfach (heterozygot) vorhanden ist. Das entsprechende Gen liegt auf einem Autosom (nicht auf einem Geschlechtschromosom) und wird unabhängig vom Geschlecht vererbt. Für Nachkommen einer betroffenen Person besteht ein Risiko von 50 % das auslösende Allel zu erben und ebenfalls Merkmalsträger zu sein.

autosomal rezessiver Erbgang - Vererbungsmodus bei dem ein Merkmal nur bei zweifachem Vorhandensein (Homozygotie) des auslösenden Allels auftritt. Heterozygote Genträger sind klinisch i. d. R. nicht zu erkennen, sie werden als Anlageträger bezeichnet. Das entsprechende Gen liegt auf einem Autosom und wird unabhängig vom Geschlecht vererbt. Bei heterozygoten, klinisch gesunden Eltern besteht ein Risiko von jeweils 25 % für ein betroffenes Kind.

X-chromosomal rezessiver Erbgang: -Erbgang, bei dem das ursächliche Gen auf dem Chromosom X lokalisiert ist und bei Männern (hemizygot) zur

Merkmalsausprägung führt. Frauen sind nur Merkmalsträgerinnen, wenn sie das auslösende Allel zweifach (homozygot) geerbt haben. Heterozygot betroffene Frauen zeigen i. d. R. keine klinischen Symptome, sind jedoch Überträgerinnen für das Merkmal und haben ein Risiko von 50 % für betroffene Söhne und Töchter, die wiederum Überträgerinnen sind. **X-chromosomal dominanter Erbgang:** Erbgang, bei dem das Gen auf dem X-Chromosom lokalisiert ist und das entsprechende Merkmal bei Vorhandensein nur eines auslösenden Allels ausgeprägt wird. Im Gegensatz zum X-chromosomal rezessiven Erbgang sind neben hemizygoten Männern auch heterozygote Frauen betroffen, aber in der Regel weniger stark als Männer, die die gleiche Mutation geerbt haben.

Komplexe Vererbung, multifaktorielle oder polygene Vererbung - eine Eigenschaft oder eine Erkrankung wird sowohl von genetischen wie auch von Umwelteinflüssen bestimmt. Dabei kann der genetische Anteil aus Allelen eines Gens oder durch das Zusammenspiel vieler Gene bestehen. Entsprechend wird eine mehr oder weniger grosse Anfälligkeit gegenüber Umwelteinflüssen vererbt (Suszeptibilität).

EST - expressed sequence tag, kleine Sequenzfragmente (100-300 Basenpaare) von cDNA (s.d.), deren systematische Analyse die Identifizierung aller oder fast aller in einem bestimmten Zelltyp in einem bestimmten Entwicklungsstadium in RNA übersetzten Gene erlaubt.

Exon - DNA-Abschnitt innerhalb einer Gensequenz, der in Protein übersetzt wird. Ein Gen kann aus vielen Dutzenden von Exons bestehen, die auf einem Chromosom hintereinander liegen, und durch die Introns getrennt werden.

FISH - fluorescent in situ hybridization; durch Hybridisierung eines fluoreszenzmarkierten DNA-Fragmentes an die Metaphasechromosomen kann sowohl die Lokalisierung dieses DNA-Fragmentes innerhalb des Genoms bestimmt (kartiert) werden, als auch Veränderungen des erkannten Bereichs (Deletionen, Duplikationen, Translokationen).

Fragiles X-Syndrom - erbliche geistige Entwicklungsstörung, die auf einer Triplet-Repeat-Mutation (s. Triplet-Repeat-Erkrankungen) eines X-chromosomalen Gens beruht.

Gen - Abschnitt auf der DNA, der die Information zur Synthese eines Proteins enthält. Die DNA-Sequenz eines Gens besteht meist aus Abschnitten (Exons), die in Protein übersetzt werden, und anderen Abschnitten, die nicht in Protein übersetzt werden (Introns). Ein Kandidatengens ist ein Gen in einer Region des Genoms, dessen biologische Eigenschaften (Funktion, Expressionsmuster usw.) eine Korrelation zu dem Krankheitsbild eines dort lokalisierten, noch unbekanntes Krankheitsgens zeigen. Ein Kandidatengens wird auch identifiziert durch Deletion oder andere Mutationen in betroffenen Menschen.

Genetik - die Lehre von den Vererbungsmechanismen, die auf der von einer Generation auf die nächste übergehenden Genen beruht.

Genexpression - Übertragung der Erbinformation aus der DNA-Sequenzinformation in die mRNA durch Transkription, und in das Proteinprodukt durch Translation der

mRNA. Jeder dieser Reaktionen ist einer aufwändigen Steuerung unterworfen, die zu einer zellspezifischen Genexpression führt, und die ihrerseits wieder fehleranfällig ist.

Genom - das gesamte genetische Material, die Erbsubstanz eines Organismus, die aus DNA besteht. Im Fall des Menschen umfasst das Genom etwa 3.2 Milliarden Basenpaare auf 23 Chromosomen, die wegen der doppelten Chromosomenzahl zweimal vorliegen. Die Anzahl menschlicher Gene wird auf 35'000-100'000 geschätzt. Beim Bakterium *Escherichia coli* sind es etwa 4.6 Millionen Basenpaare (1996 vollständig sequenziert, ca. 4'600 Gene). Das Genom der Bierhefe *Saccharomyces cerevisiae* umfasst etwa 12 Millionen Basenpaare (1996 vollständig sequenziert, ca. 6'000 Gene), beim Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* etwa 80 Millionen Basenpaare (ca. 19'000 Gene, Ende 1998 vollständig sequenziert). Das Genom der Taufliege *Drosophila melanogaster* umfasst etwa 160 Millionen Basenpaare mit etwa 13'600 Genen. Auch wenn die Sequenz eines Genoms bekannt ist, sind nicht unbedingt alle Gene dieses Genoms bekannt.

Genomik - Untersuchung von Struktur und Funktion des Genoms und der Gene

Genomische Prägung (genomic imprinting) - die Aktivität einiger Gene hängt von seiner elterlichen Herkunft ab, wobei das inaktive Gen "geprägt = imprinted" genannt wird. Bei maternalem Imprinting kann ein Phänotyp entstehen, wenn das väterliche aktive Gen mutiert oder deletiert ist, oder wenn beide Chromosomen-Abschnitte mit dem imprimierten inaktiven Gen von der Mutter ererbt sind (uniparentale Disomie (UPD), s.d.; Beispiel Prader-Willi-Syndrom). Bei paternalem Imprinting kann ein Phänotyp entstehen, wenn das mütterliche aktive Gen mutiert oder deletiert ist, oder wenn beide Chromosomen-Abschnitte mit dem imprimierten inaktiven Gen vom Vater ererbt sind (UPD; Beispiel Angelman-Syndrom).

Genotyp - Erbinformation eines Individuums. Oft wird vom Genotyp an einem bestimmten Genort gesprochen, womit die Allele/Polymorphismen/Mutationen an diesem bestimmten Genort zusammengefasst werden. In anderem Zusammenhang meint aber der Begriff Genotyp die für einen bestimmten Organismus spezifische Zusammensetzung des Erbmaterials.

Gentherapie - Behandlung einer Krankheit durch Einbringen eines Gens in den Organismus, wobei das Genprodukt entweder die Krankheit direkt behebt (z.B. Expression des Blutgerinnungsfaktors VIII bei der Hämophilie A, Expression des cystische Fibrose-Genprodukts), oder die Symptome der Krankheit lindert oder heilt (z. B. Expression von Erythropoietin bei Niereninsuffizienz und Dialyse). Eine Vielzahl von Strategien befinden sich z. Zt. in der experimentellen Erprobung, bisher allerdings mit wenigen (aber durchaus vorhandenen) greifbaren Erfolgen.

Heterogenität - die Entstehung des gleichen phänotypischen Merkmals aus verschiedenen (heterogenen) genetischen Ursachen.

Heterozygotie - die Anwesenheit zweier verschiedener Allele desselben Polymorphismus oder desselben Gens in einem Organismus

Homozygotie - die Anwesenheit desselben Allels eines polymorphen Markers in einem Organismus. Ausgeprägte Homozygotie (bzw. reduzierte Heterozygotie) ist

kennzeichnend für Bevölkerungsgruppen mit einer kleinen Anzahl gemeinsamer Vorfahren (Gründereffekt). Diese verringerte genetische Vielfalt macht isolierte Bevölkerungsgruppen zu wichtigen Ausgangsgruppen für die Erforschung genetisch bedingter Eigenschaften mit grosser Heterogenität (z. B. Finnland, Island).

HUGO - Human Genome Organization, 1989 gegründet mit dem Ziel, die Analyse des menschlichen Genoms durch verschiedene Laboratorien zu koordinieren (<http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/>).

Human Genome Diversity Project - Ein ergänzendes Projekt zum Human Genome Project, welches die Identifikation und Allel-Verteilung von möglichst vielen verschiedenen Polymorphismen (s.d.) in möglichst vielen verschiedenen Populationen zum Ziel hat.

Human Genome Project - Die Identifikation der genauen Reihenfolge der Basen in der DNA des menschlichen Genoms (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq/>).

Hybridisierung - die Aneinanderlagerung von Nukleinsäuren durch die chemische Erkennung der Basenpaare Adenin-Thymin (bzw. Adenin-Uracil in der RNA), und Cytosin-Guanin. Grundlage der DNA-Struktur und der meisten molekulargenetischen Vorgänge und Analysen.

Insert - die fremde DNA, die in einem Vektor (s.d.) kloniert werden kann.

Intron - DNA-Abschnitt innerhalb eines Gens, der keine Informationen trägt, welche in Protein übersetzt werden.

Kandidatengen - s. Gen

Karte - Beschreibung der Lage verschiedener Loci im Genom zueinander, vor allem von Genen und Polymorphismen (Marker, s. d.).

Genetische Karte, Grundlage der Lokalisierung ist die beobachtete Rekombinationshäufigkeit zwischen zwei Markern. Je weiter zwei Marker auf einem Chromosom voneinander getrennt liegen, umso wahrscheinlicher werden Rekombinationen zwischen ihnen beobachtet. Der genetische Abstand zwischen zwei Markern wird in centiMorgan (cM; s.d.) angegeben.

Physikalische Karte: Die Lokalisation von Markern auf Klonen und die Position verschiedener Klone zueinander ergibt eine räumliche (physikalische) Lokalisierung der Marker auf Chromosomen. Eine Serie überlappender Klone wird Contig genannt (engl. contiguous). Von der Grösse der verwendeten Klone (YACs, Cosmide, Phagen, Plasmide; s. d.) wird die Auflösung der physikalischen Karte bestimmt. Die höchstmögliche physikalische Auflösung wird durch die DNA-Sequenz erreicht (s. Sequenzierung).

Klon - Kolonie genetisch einheitlicher Zellen (Bakterien, Hefe, Vertebraten), die sich von einer einzigen Zelle ableiten. Molekularbiologisch ein definiertes Fragment eines Genoms, welches in diesen Zellen spezifisch vermehrt wird (kloniert). Die Grösse des

klonierten Fragmentes hängt vor allem vom verwendeten Vektor (s. d.) ab, und beträgt zwischen einigen hundert und einigen Millionen Basenpaaren.

Klonierung - Isolierung und Vermehrung definierter Bereiche des Genoms. Diese kann durch Isolation des genomischen Bereichs in einem Vektor (s.d.) und anschließender Vermehrung dieses Vektors erfolgen. Ebenfalls möglich ist die Vermehrung der interessierenden DNA durch PCR (s.d.) und evtl. anschließende Isolation und Vermehrung in einem Vektor.

Kopplung - zwei Marker (z.B. ein Polymorphismus und ein mutiertes Allel) sind gekoppelt (Engl. linked), wenn sie gemeinsam vererbt werden. Sie liegen umso näher zusammen, je mehr Meiosen ohne eine Trennung (=Rekombination) der analysierten Loci beobachtet werden. Die statistische Auswertung der genetischen Kopplungsuntersuchungen werden als Lod Score angegeben (s.d.).

Lipoprotein lipase - Enzym des Lipoproteinstoffwechsels, dessen reduzierte Aktivität zu verstärkter Anfälligkeit für Hyperlipidämie und in der Folge zu Arteriosklerose führen kann, z.B. während der Schwangerschaft oder in Kombination mit bestimmten Allelen an anderen Genorten.

Locus - durch Mutationen, Lokalisation, Sequenz definierter Punkt in einem Genom

Lod (Logarithm of the odds) Score - Angabe über die statistische Wahrscheinlichkeit der Kopplung zwischen genetischen Markern. Ein Lodscore von 3.0 entspricht einer Wahrscheinlichkeit von 1000:1, dass Kopplung vorliegt, und gilt bei einer Genlokalisierung als hinreichendes Kriterium für das Vorliegen von Kopplung zwischen Marker und Krankheitsgen.

Marker, genetischer Marker - eine definierbare Stelle des Genoms (Gene, Polymorphismen, Sequenzen, wobei diese Begriffe sich überlappen, da auch ein Gen oder ein Polymorphismus durch eine Sequenz dargestellt werden kann; s.a. Mikrosatelliten, RFLP)

Methylierung der DNA - An Nukleotidpaaren mit der Sequenz Cytosin-Guanin (CG) kann das Cytosinmolekül in der Zelle durch eine Methylgruppe modifiziert sein. Diese DNA-Methylierung ist mit der Bildung von inaktivem Chromatin verbunden. Ausserdem führt Methylierung einer Cytosinbase zu einer eindrucklichen Erhöhung der Mutationsrate des Cytosins: über 30 Prozent der krankheitserzeugenden Punktmutationen gehen auf methylierte Cytosine zurück.

Mikrosatelliten - zur Zeit am häufigsten zur Analyse eingesetzte Gruppe von Polymorphismen (s.d.). Kurze DNA-Bereiche mit Wiederholungen derselben DNA-Sequenz, wobei die wiederholten DNA-Sequenzen Dinukleotide (z.B. Cytosin-Adenin, CA), Trinukleotide (z.B. Cytosin-Adenin-Guanin, CAG), oder Tetranukleotide sein können (es gibt zahlreiche Variationen). Durch unterschiedliche Wiederholungszahlen sind diese repetitiven Sequenzen in der Population sehr polymorph (d.h., es gibt viele verschiedene Allele, die oft auftreten). Mikrosatelliten werden durch PCR (s.d.) analysiert, wobei unterschiedliche Sequenzwiederholungen zu unterschiedlich grossen PCR-Produkten führen.

Monosomie - statt je eines gleichen Chromosoms von jedem Elternteil fehlt eines der elterlichen autosomalen Chromosomen. Dies führt immer zum Absterben des Kindes vor der Geburt.

Mosaik, genetisches - Gewebe oder Organismen, die aus genetisch verschiedenen Zellen bestehen, die in der Regel von der gleichen Zygote abstammen.

Mutation - Veränderung der Erbinformation durch Änderungen der DNA. Mutationen betreffen grosse chromosomale Abschnitte, kleine DNA-Deletionen oder DNA-Insertionen, oder einzelne Basen (Punktmutationen). Wenn die Mutation zur Veränderung der Genexpression eines oder mehrere Gene führt, kann sie pathogen sein.

Missense-Mutation: Der Basenaustausch an einer Position der DNA-Sequenz kann zum Einbau einer falschen Aminosäure in das entsprechende Protein führen.

Neumutation: Nach der Befruchtung der Eizelle neu aufgetretene Mutation. Je nach dem Zeitpunkt des Auftretens in der Entwicklung unterscheidet man im wesentlichen zwei Fälle: Bei sehr frühem Auftreten sind fast alle Zellen des sich entwickelnden Individuums betroffen, u.U. auch die Zellen der Keimbahn, es kommt i. d. R. zur vollen klinischen Manifestation. Bei späterem Auftreten sind nur die Zellen bestimmter Gewebe betroffen, man bezeichnet dies als eine somatische Mutation mit einem Mosaik für bestimmte Gewebe. Klinisch sind alle Variationen von schwer bis nicht betroffen möglich.

Nonsense-Mutation: Bei der Proteinbiosynthese erfolgt die Termination durch sogenannte Stop-Codons, die vom Proteinsyntheseapparat als solche erkannt werden. Wird durch eine Mutation im kodierenden Bereich eines Gens ein Stop-Codon neu generiert, so kommt es zur vorzeitigen Termination der Proteinsynthese. Es resultiert ein verkürztes, u. U. funktionsloses Protein.

Punktmutation: Veränderung an einer Stelle der DNA-Sequenz, z. B. Austausch eines Nukleotids. Unter diesem Begriff werden auch Veränderungen subsummiert, die durch Deletion oder Insertion einzelner oder mehrerer Basenpaare verursacht werden.

Splice-site-Mutation: Die kodierenden Exonsequenzen eines Gens müssen auf der Ebene der RNA zusammengesetzt werden, d. h., die Intronsequenzen müssen entfernt werden. Diesen Vorgang bezeichnet man als „Splicen“. Der Splice-Apparat erkennt den Anfang und das Ende eines Exons, die sog. Exon-Intron-Grenze an der Basenabfolge in diesem Bereich. Wird eine essentielle Base dieser Erkennungssequenz ausgetauscht, wird das entsprechende Exon beim Splice-Vorgang nicht berücksichtigt, wodurch es zur Synthese eines veränderten Proteins kommt.

Tripletrepeatverlängerung, s. Triplet-Repeat-Erkrankungen.

Mutationserkennung - die eindeutigste Methode zur Erkennung von Punktmutationen ist die Sequenzierung (s.d.) der mutierten DNA. Viele Mutationen können durch eine Veränderung von Erkennungssequenzen von Restriktionsenzymen erkannt werden (s.d.). Kleinere Deletionen oder Insertionen können durch Grössenveränderungen von PCR-Produkten erkannt werden. Zur Erkennung grösserer Deletionen kann der Southern-Blot (s.d.), FISH (s.d.), oder die Analyse von Polymorphismen herangezogen werden.

Nondisjunction - ungleichmässige Verteilung von Chromosomen während einer Zellteilung. Auf Nondisjunction gehen Störungen der Chromosomenzahlen zurück, wie Trisomie, Monosomie, und Triploidie (s.d.).

Nukleotid - Bausteine von DNA und RNA, die den vier Basen Adenin, Cytosin, Guanin, und Thymin (sowie uracil in der RNA entsprechen. Die einzelnen Nukleotide in einem DNA- oder RNA-Molekül entsprechen den Buchstaben eines Alphabets mit vier Zeichen.

OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man, die Internet-Version des Buches "Mendelian Inheritance in Man", eine Darstellung der genetischen Kenntnisse über fast alle genetisch (mit)-verursachten Krankheiten. Es gibt die Möglichkeit, diese Datenbank nach unterschiedlichen Kriterien (Krankheitsname, Symptome, OMIM-Nummer, genetische Karte, usw.) abzusuchen (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>).

PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion) - Eine Region des Genoms wird durch zwei kurze, sequenzspezifische Oligonukleotide erkannt, die an einander gegenüberliegenden Sequenzen durch Basenerkennung hybridisieren können, wenn die DNA vorher durch Erhitzen in Einzelstränge getrennt wurde (Denaturierung). Eine hitzestabile DNA-Polymerase kann die Oligonukleotide (Primer) entsprechend der mit ihnen assoziierten DNA verlängern, und also die durch die Primer definierten Sequenzen verdoppeln. Die entstehenden DNAs können nach Strangtrennung durch Hitze wieder an die Primer hybridisieren, und diese werden wieder verlängert. Dadurch kommt es mit zunehmender Zahl der Denaturierungszyklen zu einer exponentiellen Vervielfachung des durch die Oligonukleotide definierten Sequenzabschnittes. Mit einigen Nanogramm genomischer DNA lassen sich in wenigen Stunden mehrere Mikrogramm jedes bekannten und gewünschten Genes oder Genabschnittes gewinnen. PCR ist die vorherrschende Technik für die Analyse von Genen und Genmutationen.

Penetranz - Prozentsatz der TrägerInnen einer Mutation, die auch tatsächlich den mit der Mutation assoziierten Phänotyp entwickeln. Vollständige Penetranz bedeutet demnach, dass alle Personen mit einem bestimmten Genotyp erkranken (z. B. alle Personen, die eine Expansionsmutation im Gen für Chorea Huntington erben, erkranken auch an dieser). Reduzierte Penetranz bedeutet, dass Personen mit dem gleichen Genotyp nicht immer auch von der gleichen Erkrankung betroffen sind. Die Penetranz kann quantitativ ausgedrückt werden als Prozentsatz der erkrankten MutationsträgerInnen. Die Penetranz einer Mutation kann von zahlreichen genetischen und exogenen Faktoren beeinflusst werden.

Phagen - Bakterien-infizierende Partikel, die eigenes Erbmateriale enthalten. Dieses Phagen-Genom kann zum Teil durch fremde DNA ersetzt werden, so dass Phagen als Vektoren (s.d.) genutzt werden können.

Phänotyp - Erscheinungsbild eines Individuums. Oft wird vom Phänotyp gesprochen, der einer bestimmten Mutation in einem bestimmten Gen entspricht. In anderem Zusammenhang meint aber der Begriff Phänotyp die für einen bestimmten Organismus spezifische Zusammensetzung aller Eigenschaften.

Plasmide - s. Vektoren

Plazenta - das den Embryo ernährende Organ, besteht aus mütterlichem und kindlichem Gewebe.

Pleiotropie - ein Allel/eine Mutation beeinflusst mehrere Merkmale.

Polygenie - Ein Merkmal wird von mehreren Genen bzw. deren Allelen/Mutationen beeinflusst.

Polymorphismus - Abschnitt der DNA, der in zwei oder mehr unterscheidbaren Formen (Allele, s.d.) in der Bevölkerung vorkommt.

Primer - kurzes DNA-Stück, das als Start-Punkt der DNA-Synthese dient. Ein markierter Primer definiert den Beginn einer DNA-Sequenzierung, oder dient als Beginn der cDNA-Synthese. Zwei Primer, die aufeinander zu zeigen, bestimmen die Sequenz die in einer PCR (s.d.) amplifiziert wird.

Protein - Aus Aminosäuren zusammengesetzte Eiweissmoleküle. Die meisten wichtigen Funktionen von Lebewesen werden durch verschiedene Proteine durchgeführt. Die Funktion und die Form eines Proteins wird durch die Reihenfolge der 20 verschiedenen Proteinbestandteile bestimmt, der verschiedenen Aminosäuren. Diese Reihenfolge wird durch die Reihenfolge der verschiedenen Basen im Gen bestimmt. Ein Gen enthält die Information für den Aufbau eines Proteins.

Restriktionsenzyme - Enzyme, die eine Nukleotidfolge auf doppelsträngiger DNA erkennen und die Spaltung beider DNA-Stränge an dieser Stelle bewirken.

Retroviren - Viren, deren Erbmateriale aus RNA besteht und in den Wirtszellen erst in DNA umgeschrieben werden muss. S. Vektor.

Rezeptor - in der Zellmembran lokalisiertes Protein, das Signalmoleküle (Hormone, Wachstumsfaktoren) erkennen kann.

RFLP - **Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus**, ein Polymorphismus in der Erkennungssequenz eines Restriktionsenzym. Diese spezielle Form eines genetischen Polymorphismus führt nach Restriktionsverdau zu DNA-Fragmenten unterschiedlicher Länge, je nachdem ob die Erkennungssequenz eines Restriktionsenzym an einer bestimmten Stelle vorhanden ist oder nicht.

RNA - Ribonukleinsäure (**Ribonucleic Acid**). Einsträngiges Abbild der DNA oder von Abschnitten der DNA

Sanger Centre - Genomzentrum des Medical Research Councils und des Wellcome Trusts in Cambridge, Grossbritannien, benannt nach Sir Frederik Sanger, der die heute verwendete Sequenziermethode entwickelte (<http://www.sanger.ac.uk/Info/>)

Sequenzierung - Bestimmung der Folge der Bausteine in einem polymeren Molekül, z. B. DNA, RNA oder Protein. Meistens Sequenzierung von DNA, wobei in ein einzelsträngiges DNA-Fragment mit einem definierten Ende (z. B. durch einen Primer, s.d.) bei einem Teil der Fragmente die Verlängerung des DNA-Fragmentes am anderen Ende basen-spezifisch unterbrochen wird. Dadurch entsteht ein Gemisch von unterschiedlich langen Fragmenten, die nach ihrer Grösse aufgetrennt werden können.

Diese Analyse unterschiedlich langer DNA-Fragmente erlaubt die Aufschlüsselung der ursprünglichen DNA-Sequenz.

SNP - single nucleotide polymorphism, ein Polymorphismus, der aus einem Basenaustausch besteht, und daher nur zwei Allele und eine sehr niedrige Neumutationsfrequenz hat.

Southern-Blot - DNA-Fragmente werden auf eine Trägersubstanz fixiert (geblottet), und können durch Hybridisierung mit einem radioaktiv oder fluoreszierend markierten Nukleinsäure-Fragment (der Probe) identifiziert werden (nach dem Entdecker Ed Southern).

STS - Sequence tagged site, jede Stelle eines Genoms, deren DNA-Basensequenz bekannt ist, also Gene, Polymorphismen, sowie alle auf DNA-Sequenzebene bekannten Marker (s.d.). Grundlage physikalischen Kartierung.

Transkription - Umschreibung der DNA in RNA

Transkriptionsfaktor - DNA-bindendes Protein, das die Transkriptionsrate von nahegelegenen Genen beeinflussen kann.

Triplett-Repeat-Erkrankungen - Eine Gruppe von neuro-degenerativen Erkrankungen, denen eine Verlängerung eines Mikrosatelliten (s.d.) mit einer Wiederholungs-Einheit eines CAG, CGG, CTG, oder GAA zugrunde liegt. Das verlängerte Allel kann sich in einer nicht in Protein übersetzten Sequenz des Gens befinden, wo er bei Verlängerung (Expansion) die Genexpression behindert (z. B. beim fragilen X-Syndrom, bei der myotonen Dystropie, oder bei der Friedreich Ataxie). In einer anderen Klasse von Triplett-Repeat-Erkrankungen befindet sich das verlängerte Allel in der translatierten Sequenz (Chorea Huntington, verschiedene hereditäre Ataxien). Fast immer handelt es sich um einen CAG-Repeat, der in eine Reihe von Glutaminen übersetzt wird. Die Verlängerung dieser Glutamin-Reihe führt zu einer Veränderung der biologischen Eigenschaften der durch die Gene kodierten Proteine (Bildung von Protein-Aggregaten im Zellkern). Triplett-Repeat-Erkrankungen zeigen häufig Antizipation (s.d.). Eine Besonderheit dieses Mutationsmechanismus ist seine Dynamik: hat die Anzahl der Triplettwiederholungen einmal den kritischen Wert überschritten, kann sie von Generation zu Generation größer werden (dynamische Mutation). Da der Ausprägungsgrad und das Manifestationsalter der Erkrankungen mit der Anzahl der Triplett-Wiederholungen korreliert, kann auf diese Weise das Phänomen der genetischen Antizipation erklärt werden.

Triploidie - Vorliegen eines dreifachen statt eines zweifachen Genoms in jedem Zellkern.

Trisomie - häufigste Form von chromosomalen Aberrationen, Vorliegen eines Chromosoms in drei Kopien statt in zwei. Geboren werden Kinder mit Trisomien der Chromosomen 13, 18, 21, und X. Trisomien gehen auf Nondisjunction zurück.

Uniparentale Disomie (UPD) - Ein Chromosom oder ein Teil eines Chromosoms (partielle Disomie) wird in zwei Kopien von nur einem Elternteil geerbt, das

entsprechende Chromosom des anderen Elternteils geht verloren. Kann zu einer Erkrankung führen, wenn auf dem betreffenden Chromosom ein imprimiertes Gen liegt.

Vektor - DNA-Sequenzen, die in Wirtszellen vermehrt werden können und fremde DNA unterschiedlicher Grösse (meist Restriktionsfragmente) aufnehmen kann, die dann mitvermehrt wird. Unterschiedliche Vektoren sind (in Klammern der Grössenbereich klonierbarer Fragmente in Basenpaaren, sowie die Wirtszellen): Plasmide (100-20 000, Bakterien), Phagen (100-35 000, Bakterien), Cosmide (10 000-45 000, Bakterien), YACs (0 000-10 000 000, Hefezellen). In der Gentherapie Partikel, die DNA-Fragmente in Zielzellen einführen können: DNA-Viren (z. B. Adenoviren), Retroviren, Lipid-DNA-Komplexe (Liposomen).

Wachstumsfaktor - extrazelluläre Proteine (Hormone), die durch Bindung an zelluläre Rezeptoren spezifische physiologische Effekte im wachsenden und adulten Organismus hervorrufen können.

YAC - **Yeast Artificial Chromosome**, künstliches Hefechromosom (s. Vektor).

Zygote - die Zelle, die bei der Vereinigung von Spermazelle und Eizelle entsteht. Aus ihr entwickelt sich der Organismus, und sie enthält im Prinzip sämtliche Erbinformationen der Zellen des zukünftigen Organismus.

Kommentare und Kritik bitte an:
Dr. Martin Hergersberg
Institut für Medizinische Genetik
Rämistrasse 74 8001 Zürich
FAX: 01/634 49 16
Tel.: 01/634 25 35
E-mail: hergie@medgen.unizh.ch