

**Selbststudium**  
**ARBEITSAUFTRAG zum Praktikumskurs 7**  
„Humangenetik“

### **Kursziele**

Sie können...

1. Grundbegriffe der Humangenetik erläutern und sie im medizinischen Kontext anwenden.
2. die verschiedenen Formen von Mutationen (Genom-, Chromosomen- und Genmutationen) und deren mögliche Ursachen erklären und jeweils medizinisch relevante Beispiele benennen.
3. die verschiedenen Erbgänge beschreiben (autosomal-dominant, autosomal-rezessiv, codominant, gonosomal-dominant, gonosomal-rezessiv), kennen jeweils medizinisch-relevante Beispiele und können diese erläutern.
4. die Chromosomenmorphologie beschreiben, ein Karyogramm erstellen und den Karyotyp benennen.

### **Vorbereitungsaufgaben**

- Erarbeitung der Inhalte von VL 9 – 11 und 16 – 19

### **Arbeitsaufträge**

Bitte erledigen Sie den Arbeitsauftrag und laden Sie ihn **bis zum 31.12.2021 in OPAL zur Kontrolle hoch**.

Sie haben zur Bearbeitung 2 Möglichkeiten:

1. Arbeit mit den bereitgestellten Arbeitsblättern und handschriftliches (nach Ausdruck) bzw. digitales Ausfüllen direkt im pdf. Ergänzen Sie bitte immer Ihren Namen und Ihre Seminargruppe.

ODER

2. Arbeit auf eigenen Blättern, notieren Sie dann auf jedem Blatt:
  - Ihren Namen
  - Ihre Seminargruppe
  - die Aufgabe des Arbeitsauftrages

Bitte arbeiten Sie sorgfältig. Grundsätzlich müssen die eingereichten Arbeiten gut strukturiert, lesbar und individuell zuordenbar sein.

**Fassen Sie nach Möglichkeit alle erledigten Aufgaben in einer pdf-Datei zusammen, und benennen Sie sie wie folgt:**

**Praktikum\_Humangenetik\_Ihr Name\_Ihre Seminargruppe**

Einzelne, z. B. jpg-Dateien, sind ebenfalls möglich, müssen aber ebenso eindeutig zuordenbar benannt sein.

Name: Raphaela Wohlfarth  
Seminargruppe: M-05

## Grundlagen der Humangenetik

1.1. Erläutern Sie stichpunktartig die folgenden Begriffe:

- Allel, homozygot, heterozygot, Kodominanz, multiple Allelie, Pleiotropie, Penetranz
- Allel** = ein Allel ist eine bestimmte Variante eines Gens; Menschen besitzen in der Regel zwei Allele pro Gen: ein mütterliches und ein väterliches
- homozygot** = ein Individuum besitzt für ein Gen zwei gleiche Allele
- heterozygot** = ein Individuum besitzt für ein Gen zwei unterschiedliche Allele
- Kodominanz** = beide elterlichen Allele eines Gens wirken sich gleich stark auf den Phänotyp des Individuums aus (bei heterozygoten Allelen für ein Gen), die zugehörigen Merkmale beider Allele werden vollständig ausgeprägt
- multiple Allelie** = es gibt mehrere Varianten ( $\neq$  Allele) eines Gens, ein Mensch besitzt in der Regel allerdings nur zwei dieser Varianten
- Pleiotropie** = ein Gen kann mehrere voneinander unabhängige Merkmale beeinflussen
- Penetranz** = das Verhältnis des Trägers einer Mutation zu den an einer Mutation Erkrankten

1.2 Homologe Chromosomen haben gemeinsame Eigenschaften. Nennen Sie 3.

- homologe Chromosomen passen hinsichtlich Form, Struktur und Abfolge der Gene genau zueinander
- 1) Sie besitzen die **gleiche Form**:  
Die homologen Chromosomen bestehen beide aus DNA, welche um Histone gewickelt ist, wodurch sie schließlich ihre typische, meist x-förmliche Form erhalten
- 2) Sie besitzen die **gleiche Struktur**:  
Die homologen Chromosomen sind gleich groß und ihre Centromere liegen an der selben Stelle, wodurch ihre p- und q-Arme ebenfalls je die gleichen Längen aufweisen
- 3) Sie besitzen die **gleiche Abfolge an Genorten**:  
Bei homologen Chromosomen sind die verschiedenen Gene in der gleichen Reihenfolge angeordnet und finden sich auch an den gleichen Orten auf dem Chromosom.

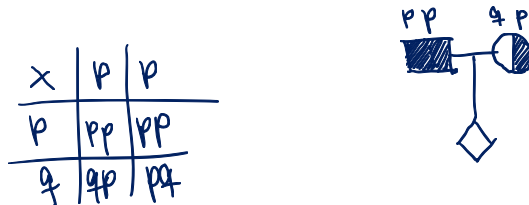
Name: Raphaella Wöhrbach  
 Seminargruppe: M1-05

1.3 Lösen Sie die folgenden MC-Fragen.

1.3.1

Wie ist der Erwartungswert für erkrankte Kinder bei **autosomal-rezessiver Vererbung** in einer Verbindung eines **homozygoten Mutationsträgers** mit einer **heterozygoten Anlageträgerin**?

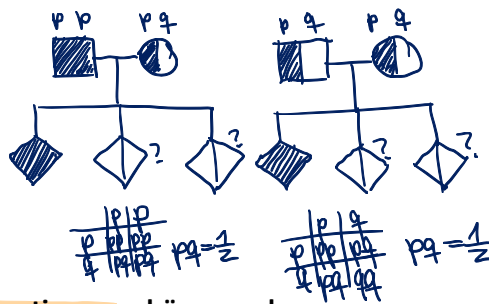
- A) 25%
- B) 33%
- C) 50%
- D) 75%
- E) 100%



1.3.2

Unter **phänotypisch gesunden Geschwistern** eines **Trägers** einer **autosomal-rezessiven Krankheit** ist die **Wahrscheinlichkeit heterozygot zu sein** am ehesten:

- A) 1/4
- B) 2/3
- C) 1/2
- D) 1/3
- E) 3/4



1.3.3

**Numerische Chromosomenaberrationen** gehören zu den:

- A) ~~Euploidien~~
- B) Aneuploidien
- C) ~~Polyploidien~~
- D) Genommutationen
- E) ~~Genmutationen~~

1.3.4

Nucleoli organisieren sich an **Nucleolus-Organisator-Regionen von akrozentrischen Chromosomen**. An welchen Chromosomen ist dies möglich?

- A) 13, 14, 15, 21, 22
- B) 10, 11, 12, 21, 22
- C) 16, 17, 18, 21, 22
- D) 19, 20, 21, 22, 23
- E) 18, 19, 20, 21, 22

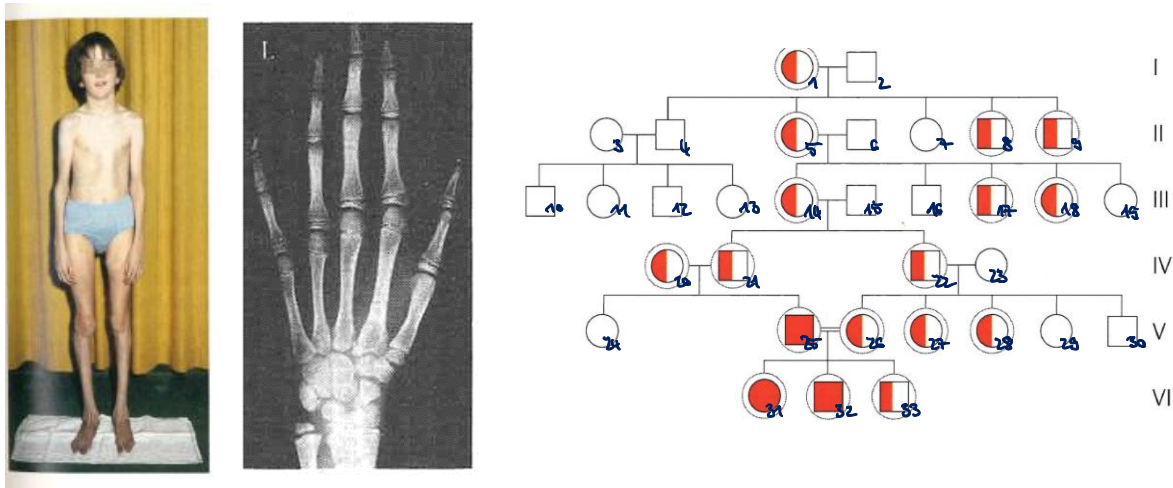
Name: Raphaela Wonefarth  
 Seminargruppe: M1-05

Anwendung - Klinischer Fall

2. Setzen Sie sich mit dem dargestellten klinischen Fall auseinander und beantworten Sie die dazugehörigen Fragen.

Hintergrund

In der Kinderambulanz wird Ihnen ein 10-jähriger Junge vorgestellt. Sie führen eine körperliche Untersuchung durch und ordnen eine Bildgebung an. Durch eine ausführliche Familienanamnese können sie einen Stammbaum rekonstruieren.



2.1 Beschreiben Sie den Stammbaum und erläutern Sie die Symbolik.

Der Stammbaum zeigt insgesamt 6 Generationen einer Familie. Jede Generation ist in einer Zeile aufgetragen, wobei die oberste die 1. Generation, also die älteste ist. Betrachtet wird hierbei das Vorliegen des eine Mutation charakterisierenden Gens.

In der Darstellung stehen Kreise für Frauen und Quadrate für Männer.

Zur Hälfte mit rot ausgefüllte Symbole stehen für einen heterozygoten Merkmalsträger des Mutations-gens. Vollständig ausgefüllte Symbole bedeuten, dass die Person zwei homozygote Allele mit dem Mutations-gen besitzt. Bei nicht farbigen Symbolen ist die Person nicht als Träger des Mutationsgens.

Zusätzlich umkreiste Symbole sagen aus, dass die jeweilige Person an der durch die Mutation hervorgerufenen Krankheit gelitten hat.

Bedeutungen der Verbindungen:

- Elternpaar
- Verwandtenehe
- Geschwister

Name: Raphaela Wonefacht

Seminargruppe: M-05

2.2 Nennen Sie den Erbgang und begründen Sie Ihre Entscheidung!

Es handelt sich um einen autosomal-dominanten Erbgang.

Da ein erkrankter Vater (I<sub>1</sub>) einen gesunden Sohn (II<sub>1</sub>) hat, kann der Erbgang nicht autosomal sein, er ist also autosomal.  
Da sowohl die heterozygoten als auch die homozygoten Träger des Mutations-Allels in dem Stammbaum als erkrankt gekennzeichnet sind (z.B. I<sub>2</sub> und II<sub>2</sub>), muss das die Mutation codierende Allel dominant sein und das gesunde Allel rezessiv.

2.3 Ermitteln und nennen Sie aufgrund des klinischen Hintergrunds und des Erbgangs das Syndrom. Beschreiben Sie die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen und die zu erwartenden Symptome.

Ich denke, dass der Junge am Marfan-Syndrom leidet.  
Es ist eines der bekanntesten Beispiele für einen autosomal-dominanten Erbgang und auch der Körperbau des Jungen spricht für diese Diagnose. Charakteristisch ist hier vor allem der schmale, lange Körper sowie die vergleichsweise sehr langen Fingers.

Beim Marfan-Syndrom liegt eine Mutation an dem Gen vor, welches für die Codierung des Proteins Fibrillin zuständig ist. Fibrillin dient normalerweise dazu, das Bindegewebe straff zu halten.

Durch die Mutation kommt es zu einer Schwächung des Bindegewebes.

Von diesen Veränderungen kann eine Vielzahl von Organen betroffen sein, so zum Beispiel Herz, Lunge, Blutgefäße, Augen, zentrales Nervensystem, Knochen und Gelenke.

Die geschwächten Gewebe können sich übermäßig dehnen oder sogar reißen.

Symptome des Marfan-Syndroms sind beispielsweise eine im Vergleich zu Gleichaltrigen deutlich erhöhte Körpergröße, eine im Verhältnis zur Körpergröße sehr lange Armspange, lange und dünne Fingers, ein verformtes, nach innen oder außen verschobenes Sternum oder extrem bewegliche Gelenke.

Auch häufig sind Plattfüße, Missbildungen des Kniegelenks, Verkümmungen der Wirbelsäule und Gewebelortiche.

An den oben genannten betroffenen Organen kann es ebenfalls zu Problemen kommen (Schwächung des Aortenwands, Aortenklappeninsuffizienz, Augen → verschobene Linsen u.s.w.)

## Metaphasechromosomen und Karyogramm

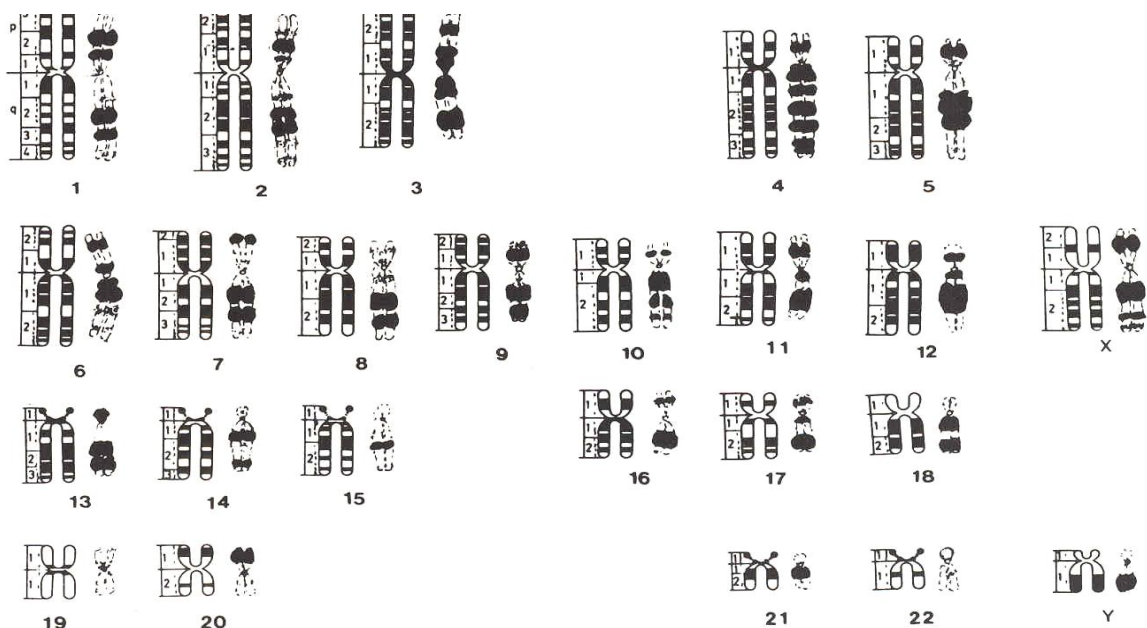
### Theoretische Grundlagen

Die Identifizierung einzelner Chromosomen im Chromosomensatz gelingt nach Anfärbung aufgrund charakteristischer Merkmale wie Größe, Lage des Zentromers und des Bandenmusters. Die Banden reflektieren strukturelle Dichteunterschiede des Chromatins aufgrund eines unterschiedlichen Faltungsgrads. Mit Hilfe des häufig eingesetzten Färbeverfahrens mit Giemsa erhält man die G-Bandierung. Man unterscheidet dunkle Banden (AT-reich, arm an Genen) von hellen Banden (GC-reich, reich an Genen).

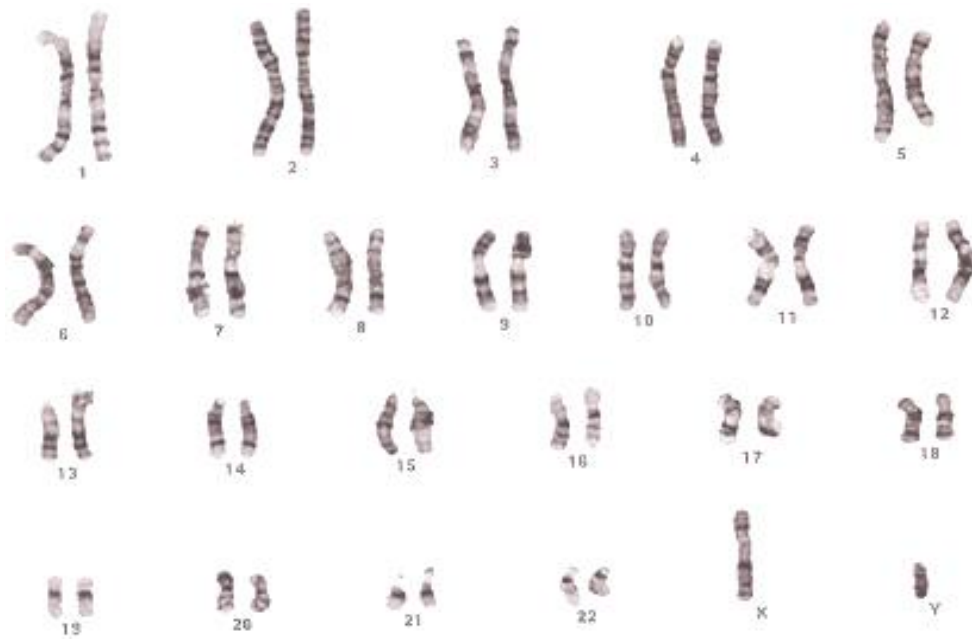
Im heutigen Kurs werden Sie menschliche Metaphasechromosomen mikroskopieren. Dies wird im zytogenetischen Labor routinemäßig durchgeführt, um Veränderungen in Anzahl und Struktur von Chromosomen festzustellen. Im Rahmen von zytogenetischen Untersuchungen auf erblich bedingte Erkrankungen ist dies unerlässlich. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist das Karyogramm. Der zytogenetische Befund wird in einem Karyotyp zusammengefasst.

Für die Erstellung des Karyogramms werden meist Lymphozyten aus dem Blut verwendet. In einem Kulturmedium werden diese zur Proliferation angeregt. Nach ca. 70-stündiger Kulturdauer wird dem Medium Colchizin zugegeben. Dadurch wird die Mitose unterbrochen und die Chromosomen werden in der Metaphase „arretiert“. Die Lymphozyten werden anschließend in eine hypotone Salzlösung gebracht. Es folgt eine Fixierung der Lymphozyten, die sich nun in einem aufgequollenen Zustand befinden, mit einem Eisessig-Methanol-Gemisch. Beim Auftropfen der Fixationslösung auf den Objektträger platzen die Lymphozyten auf, und die Metaphasechromosomen werden frei. Anschließend erfolgt eine Färbung zur Darstellung der Chromosomen. Üblicherweise wird nach Trypsin-Vorbehandlung mit einer Giemsa-Lösung gefärbt (G-Bandierung). Für die Befunderhebung werden mehrere gut gespreitete Metaphasen ausgewählt und die Chromosomen auf Grundlage einer vorgegebenen Nomenklatur analysiert.

### Menschliche Chromosomen nach Giemsa-Färbung und geordnet nach der Pariser Nomenklatur (1978): Schema der Banden (links) & G-Bänderung (Original rechts)



### G-Banden-Karyotyp eines gesunden Mannes - Beispiel



Klug „Genetik“, © 2007 Pearson Studium

Gruppe	Größe & Zentromerlage	Nummern	normale Anzahl		
			Frau	Mann	
A	lang metazentrisch oder submetazentrisch	1-3	6	6	
B	lang submetazentrisch	4-5	4	4	
C	halb lang submetazentrisch	6-12 X	16	15	
D	halb lang akrozentrisch	13-15	6	6	
E	kurz submetazentrisch	16-18	6	6	
F	kurz metazentrisch	19-20	4	4	
G	sehr kurz akrozentrisch	21-22 Y	4	5	
			Σ46	Σ46	Karyotyp: <b>46,XY</b>

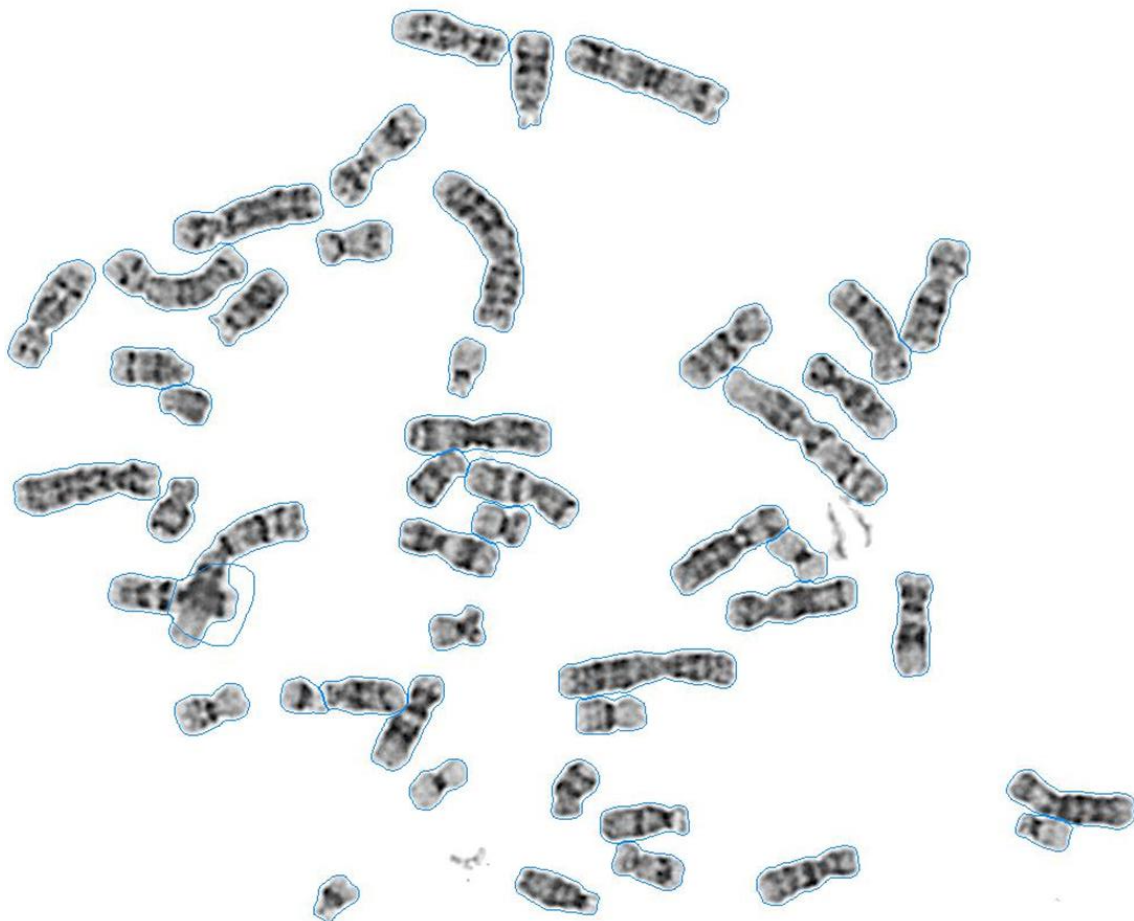
3. Erstellen Sie ein **Karyogramm**. Schneiden Sie dazu die einzelnen Metaphasechromosomen aus dem Vordruck sorgfältig aus. **Sortieren** Sie die Chromosomen **nach Größe**. Finden Sie die **homologen Chromosomen**, sortieren Sie dann in die **entsprechenden Gruppen** ein und ordnen Sie die **Chromosomennummer** zu. Beachten Sie für den Sortiermechanismus die **Lage des Zentromers** sowie die **Bandierung**. Versuchen Sie die **einzelnen Chromosomenpaare** den Nummern **möglichst korrekt zuzuordnen!**

Kleben Sie erst zum Schluss alle Chromosomen in das Ihnen vorliegende Datenblatt am besten mit Klebeband ein. Notieren Sie den ermittelten **Karyotyp** und richten Sie sich dabei nach der **Nomenklatur**.








*Die Ihnen zur Bearbeitung vorgelegten Fälle und Metaphasechromosomen wurde dankenswerterweise von Frau Dr. Wölffling (Abteilung für Genetische Diagnostik) des hiesigen Instituts für Klinische Genetik (Leitung Frau Prof. Schröck) zur Verfügung gestellt.*

#### Hintergrund

Im Rahmen der **pränatalen Ultraschalluntersuchung** wurden folgende Beobachtungen beim ungeborenen Kind erhoben: **Hydrops fetalis**, **Lippen-Kiefer-Gaumenspalte**, **Double Outlet Right Ventrikel**. Daraufhin wurde eine pränatale zytogenetische Diagnostik veranlasst. Das Ergebnis, eine beispielhafte gespreitete Metaphase, sehen Sie hier:



Name: Raphaela Woschardt  
 Seminargruppe: M-05

Gruppe	Größe & Zentromerlage	Nummern	normale Anzahl		Karyotyp: 47, XY + 18 => männlich, Edwards-Syndrom
			Frau	Mann	
A	lang metazentrisch oder submetazentrisch	1 - 3	6	6	
B	lang submetazentrisch	4 - 5	4	4	
C	halblang submetazentrisch	6 - 12 X	16	15	
D	halblang akrozentrisch	13 - 15	6	6	
E	kurz submetazentrisch	16-18	6	6	
F	kurz metazentrisch	19 - 20	4	4	
G	sehr kurz akrozentrisch	21 - 22 Y	4	5	
			Σ46	Σ46	