Die Entdeckung des 7. Kontinents

Was steckt hinter einer Publikation mit sage und schreibe 90 genannten Autoren, die in der Zeitschrift *Science* im Mai erschienen ist? Nichts anderes als die molekular-medizinische Karte des siebten menschlichen Chromosoms, das mit 157 × 10^6 Basenpaaren (bp) immerhin 5,2% des gesamten, menschlichen Genoms repräsentiert. Die hier vorgestellte Chromosomenkarte zeichnet sich – abgesehen vom spürbaren Streben nach validierter, korrekter Basensequenz – durch eine erfreuliche Nähe zu biomedizinischen und klinisch relevanten Fragestellungen aus. Man erfährt, dass auf diesem Chromosom 1917 Gene liegen, wovon weniger als die Hälfte bisher bekannt waren. Von den bekannten Genen gehört wiederum etwa die Hälfte zur Gruppe der alternativ gespleissten Gene (Abb. 1). Mit 69 900 bp ist die durchschnittliche Gengrösse auf Chromosom 7 relativ gross. Fast die Hälfte der chromosomalen DNA-Sequenz von Chromosom 7 wird transkribiert, d.h. in RNA übersetzt. 100 Gene überlappen sich gegenseitig, und es erstaunt nicht, dass darunter 5 von 8 sogenannt «*imprinted*» Genen, die auf dem Chromosom 7 liegen, zu finden sind. (Der Begriff «*imprinting*» bezeichnet den Umstand, dass die Herkunft des jeweiligen Allels, d.h. ob es von Mutter oder Vater kommt, bestimmt, ob das Gen aktiv ist.) Auch eine Gendichtekarte wird in der Publikation vorgelegt, und die Autoren beschreiben – nebst Genbergen – 20 sogenannte Genwüsten: DNA-Abschnitte von über 500 000 bp Länge, in denen praktisch keine Gene liegen. Eine weitere Besonderheit findet sich auf Chromosom 7: die grösste Zahl von intrachromosomalen DNA-Duplikationen, welche die nicht allelische, homologe Rekombination erleichtern. Auch die 1570 bekannten, an 1440 Patienten erhobenen, zytogenetischen Rearrangement-Strangbrüche («*breakpoints*») wurden kartografiert. 720 davon sind mit einer malignen Erkrankung vergesellschaftet (wie z.B. 7q22 mit der akuten myeloischen Leukämie). Schliesslich wurde mit Hilfe dieser «breakpoint»-Karte in mehreren Fällen von Entwicklungsanomalien (Spalthand-Spaltfuss-Syndrom, Holoprosenzephalie, Zephalosyndaktylie u.a.) eine Positionseffekt-Mutation postuliert und nachgewiesen (Abb. 2). Dabei hat die krankmachende Mutation zur Folge, dass zwei sich gegenseitig beeinflussende DNA-Abschnitte voneinander räumlich so getrennt werden, dass eine normale Genregulation nicht mehr stattfindet.

Ein wichtiger Brückenschlag von der Chromosomenanatomie zum molekularen Krankheitsverständnis!

Barbara Biedermann

Korrespondenz:
Dr. Barbara Biedermann
Oberärztin
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz

barbara.biedermann@ksbh.ch

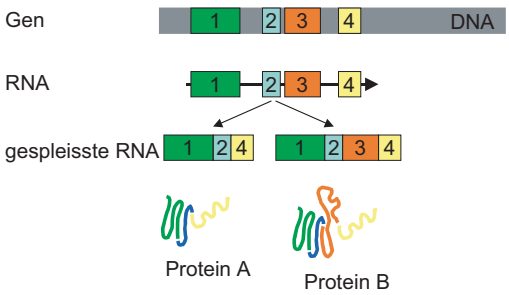

Abbildung 1.
Alternative Spleissung von RNA erhöht die Proteindiversität. Graue Gensequenz: Intron-DNA. Farbige Gensequenzen 1–4: Exons. Aus der Roh-Abschrift der DNA wird die eigentliche Messenger-RNA durch Spleissung der Exons hergestellt.

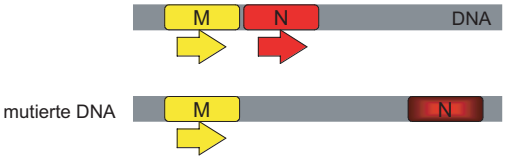

Abbildung 2.
Positions-Effekt-Mutation. Durch die Mutation werden 2 Gene so voneinander separiert, dass ihre gegenseitige Regulation gestört wird. Im dargestellten Beispiel führt dies zu einer Inaktivierung des Gens N.

Literatur

1 Scherer SW, Cheung J, MacDonald JR, Osborne LR, Nakabayashi K, et al. Human chromosome 7: DNA sequence and biology. Science 2003;300:767–72 oder www.chr7.org/.