

KLASSISCHE UND
MOLEKULARE ZYTOGENETIK

Tagungsbericht

10. INTERNATIONALE TAGUNG
DER SEKTION ZYTOGENETIK
DER GESELLSCHAFT FÜR
ANTHROPOLOGIE UND HUMANGENETIK
HOMBURG/SAAR 17.-20. Juni 1987

Herausgeber
K.D. Zang
unter Mitarbeit von
N. Blin, G. Unteregger, und C. Wollenberg

Verzeichnis der Beiträge

- S. Adolph, C. Klett, P.G. Strauss, H. Hameister, Ulm und München 1
DIE PHYSIKALISCHE GENKARTE DES CHROMOSOMS 15 DER MAUS
- S. Adolph, C. Klett, B. Henglein, M. Lipp, G.W. Bornkamm, H. Hameister, Ulm, Freiburg und München 4
BRUCHPUNKTBESTIMMUNG IN VERSCHIEDENEN VARIANTEN t(2;8) TRANSLOKATIONEN DES BURKITT LYMPHOMS
- P.F. Ambros, I. Schratte, Wien 7
DIE VERWENDUNG VON NICHT-AUTORADIOGRAPHISCHEN IN SITU HYBRIDISIERUNGSMETHODEN IN DER TUMORZYZOGENETIK
- P.F. Ambros, D. Schweizer, Wien 10
NON-RADIOACTIVE IN SITU HYBRIDIZATION AND CHROMOSOME BANDING: METHODS AND APPLICATIONS
- J. Arnemann, S. Kahler, L.P. Berg, S. Jakubiczka, U. U. Sauermann, J.T. Epplen, J. Schmidtke, Göttingen und Freiburg 16
MOLECULAR STRUCTURE AND EVOLUTION OF A Yp DERIVED HUMAN COSMID CLONE cos 36
- G. Barbi, M. Djalali, M. Wolf, Ulm 20
MOSAIKE MIT AUSSCHLIEßLICH STRUKTURELLER CHROMOSOMEN-VERÄNDERUNG - ERFAHRUNGEN IM ZYZOGENETIK-ROUTINELABOR
- H.A. Baumann, U. Claussen, H. Drewitz, E. Greiner, G. Senger, R. Ulmer, F.W. Zahn, Erlangen 23
LANGZEITKULTIVIERUNG VON CHORIONZOTTEN MIT DEM ZIEL EINER SCHNELLEN KARYOTYPISIERUNG
- F. Beermann, E. Hummler, I. Hansmann, Göttingen 27
UNTERSUCHUNG EINES INJIZIERTEN C-MYC ONKOGENS IN TRANSGENEN MÄUSEN
- N. Blin, C. Welter, Homburg 28
A SECONDARY STRUCTURE CHANGES THE ELECTROPHORETIC MOBILITY OF A RESTRICTION FRAGMENT IN HUMAN MITOCHONDRIAL DNA
- U. Blochmann, G. Dudin, M. Hausmann, H.-J. Bühring, T. Cremer, C. Cremer, Heidelberg 32
IN SITU HYBRIDIZATION OF CHROMOSOMES WITH BIOTINYLATED DNA AFTER 1G SEDIMENTATION
- B. Boldyreff, A. Weith, J. Purmann, H. Winking, W. Traut, Lübeck 36
VARIABLE SEGMENTGRENZEN DER AMPLIFIKATIONSEINHEIT IN EINER KEIMBAHN HSR DER MAUS
- S. Borgmann, B. Eiben, I. Schübbe, I. Hansmann, Göttingen 37
HÄUFIGKEIT, ART UND HERKUNFT VON CHROMOSOMENANOMALIEN IN FRÜHEN SPONTANABORTEN
- E.M. Bühler, N.J. Malik, H. Brocas, G. Wassart, M. Alkan, Basel und Brüssel 38
EXCLUSION OF A TERMINAL 8q DELETION IN LANGER-GIEDION SYNDROME BY MOLECULAR GENETIC METHODS

J. Bullerdiek, S. Bartnitzke, K. Meyer, R. Chilla, W. Schloot, Bremen TUMORZUTOGENETISCHE UNTERSUCHUNGEN AN 35 PLEOMORPHEN ADENOMEN DER MENSCHLICHEN GLANDULA PAROTIS	42
J. Bullerdiek, S. Bartnitzke, Bremen DIE BEDEUTUNG VON STRUKTURELLEN CHROMOSOMENABERRATIONEN FÜR DIE ENTSTEHUNG VON PLEOMORPHEN ADENOMEN DER GLANDULA PAROTIS	46
H. Christiansen, F. Franke, N.M. Paulsen, F. Berthold, F. Lambert, Gießen und Köln CYTOGENETIC AND DNA STUDIES IN 22 PATIENTS WITH NEUROBLASTOMA OF DIFFERENT CLINICAL STAGES	50
I. Chudoba, J. Rüschoff, P. Kaiser, Tübingen und Marburg IMMUNHISTOCHEMISCHE UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN AN ZELLEN DES CHORIONGEWEBES	53
U. Claussen, M. Hansmann, R. Terinde, Erlangen, Bonn und Ulm SCHNELLE KARYOTYPISIERUNG IN DER SPÄTSCHWANGERSCHAFT	58
W. Coerdts, J. Kyburg, H. Rehder, Lübeck DARSTELLUNG EMBRYOPATHOLOGISCHER UNTERSUCHUNGSVERFAHREN NACH CVS UND AN FRÜHEN SPONTANABORTEN	62
B. Corell, B. Zoll, Göttingen UNTERSUCHUNG DER RFLP'S INNERHALB DES HA-RAS-GENS VON TUMORPATIENTEN UND KONTROLLPERSONEN	63
T. Cremer, P. Emmerich, P. Lichter, Heidelberg/New Haven GIBT ES EINE ZELLTYP-SPEZIFISCHE ANORDNUNG DER CHROMATINS IN SÄUGER-ZELLKERNEN? - ARGUMENTE VON UNGLÄUBIGEN, AGNOSTIKERN UND GLÄUBIGEN -	67
M. Digweed, K. Sperling, Berlin TEMPORARY CORRECTION OF DEFECTIVE DNA REPAIR PROCESSES AFTER MICROINJECTION OF FIBROBLASTS WITH mRNA FRACTIONS	72
M. Djalali, S. Adolph, P. Steinbach, H. Hameister, Ulm VERGLEICHENDE KARTIERUNG FRAGILER STELLEN BEI MENSCH UND MAUS	73
M. Dominguez-Steglich, G. Du Bois, P. Kaiser, Tübingen A CASE OF A "DE NOVO" ACCESSORY der(15) CHROMOSOME	77
G. Dudin, M. Hausmann, W. Renz, J. Aten, C. Cremer, Heidelberg und Amsterdam FLUORESCENCE HYBRIDIZATION OF ISOLATED METAPHASE CHROMOSOMES IN SUSPENSION FOR FLOW CYTOMETRIC ANALYSIS	81
D. Eckart, H. Zankl, H.D. Hiersche, Kaiserslautern CYTOGENETISCHE UNTERSUCHUNGEN AN LANGZEITGEZÜCHTETEN BLASENMOLENZELLEN	85
B. Eiben, M. Leipoldt, I. Hansmann, Göttingen CHROMOSOMENANALYSE NACH CHORIONBIOPSIE IM II. UND III. TRIMENON	89

- E. Fiedler, B. Müller, H. Zankl, Kaiserslautern 91
A NEW METHOD FOR CYTOGENETIC STUDIES OF EPITHELIAL TUMOR
CELLS IN PRIMARY CULTURE
- W. Foerster, H.-M. Jung, F. Netz, Gießen 95
DOWN-SYNDROM MIT ALOPEZIE UND TERMINALER CHROMOSOMEN-
FUSION 46,XX,psu dic(21)ter rea(21q21q)
- C. Fonatsch, LÜBECK 98
TUMORZYTOGENETIK, WOZU?
- U. Froster-Iskenius, D. Wilhelm, E. Schwinger, Lübeck 99
EINFLUSS VON BrdU AUF DIE FRA(X)-EXPRESSION BEI
HEMIZYGOTEN UND HETEROZYGOTEN PATIENTEN MIT MARKER-X-
SYNDROM
- E. Gebhart, S. Distler, Erlangen 102
MIKRONUCLEUS- UND POLYPLOIDIERATEN IN TRANSFORMATIONS-
EXPERIMENTEN AN MENSCHLICHEN FIBROBLASTENKULTUREN
- E. Gebhart, J. Feldner, W. Schmidt, Erlangen 106
CHROMOSOMENINSTABILITÄT UND MIKRONUCLEI IN MENSCHLICHEN
CARCINOMZELLEN
- G. Gillessen-Kaesbach, >. Schmidt, Essen 110
INTERSTITIAL DELETION 7q
- P. Goetz, E. Stejskalová, M. Weinreb, A. Petráková,
J. Koutecký, Prag 111
CYTOGENETIC ANALYSIS IN CHILDREN WITH NON-HODGKIN'S
LYMPHOMAS
- G. Gradl, C. Fonatsch, G. Schwieder, T. Wagner, Lübeck 112
REARRANGEMENT VON c-sis IN EINEM FALL VON CML MIT
VARIANter Ph'-TRANSLOKATION
- U. Graeven, R. Becher, D. Kühn, C.G. Schmidt, Essen 113
INVERSION 16 UND DELETION 16 BEI AKUTER MYELOMONOZYTÄRER
LEUKÄMIE (FAB M4)
- V. Greger, H.J. Barnert, W. Höpping, E. Passarge,
B. Horsthemke, Essen 117
CHARACTERIZATION OF CHROMOSOMAL MUTATIONS INVOLVED IN
RETINOBLASTOMA
- K. Gripp, B. Schlegelberger, W. Grote, Kiel 121
STUDY OF RARE AND COMMON FRAGILE SITES IN COUPLES WITH
RECURRENT SPONTANEOUS ABORTIONS
- M. Guttenbach, T. Haaf, W. Feichtinger, C.R. Müller,
M. Schmid, Würzburg 125
NACHWEIS VON Y-HETEROCHROMATIN DURCH BERENIL-BEHANDLUNG
VON ZELLKULTUREN UND IN SITU HYBRIDISIERUNG MIT
Y-SPEZIFISCHEN DNA-PROBEN
- T. Haaf, W. Feichtinger, G. Ott, M. Schmid, Würzburg 128
AUTOSOMALE FRAGILE STELLEN IN DEN CHROMOSOMEN DES
MENSCHEN UND ANDERER SÄUGETIERE
- M. Habedank, Aachen 136
MONOSOMIE 5p UND TRISOMIE 9p IN KOMBINATION BEI
PATERNALER REZIPROKER TRANSLOKATION t(5;9)(p13;p13)

- J. Harbott, H. Riehm, F. Lampert, Gießen und Hannover
 CHROMOSOMALE ABERRATIONEN BEI AKUTEN LYMPHOBLASTISCHEN
 LEUKÄMIEN IM KINDESALTER
 - BEDEUTUNG FÜR DIAGNOSTIK UND PROGNOSE - 140
- W. Henn, A. van der Hout, H. Scheffer, G. Unteregger,
 H. Fischer, C.H.C.M. Buys, N. Blin, K.D. Zang, Homburg,
 Groningen und Heidelberg 145
 HIGH RESOLUTION ANALYSIS OF A MARKER CHROMOSOME FROM A
 GLIOBLASTOMA CELL LINE
- M. Hentemann, F. Beermann, E. Hummler, I.-D. Adler,
 I. Hansmann, Göttingen 149
 LETALITÄT VON TRIPLE X BEI DER MAUS
- M. Hentemann, D. Rating, I. Hansmann, Göttingen 150
 MOSAIK-TRISOMIE 14 BEI EINEM 2 JÄHRIGEN MÄDCHEN
- C. Höfers, I. Hansmann, Göttingen 151
 ZYTOGENETISCHE, IMMUNZYTOGENETISCHE UND MOLEKULARE
 CHARAKTERISIERUNG EINES MIKROCHROMOSOMS
- T.W.J. Hustinx, J.M.J.C. Scheres, J.H.M. Bollen,
 R.D.F.M. Taalman, R. van Eyk, C.M.R. Weemaes, Nijmegen,
 Hoogeveen und Sneek 152
 CLINICAL VARIABILITY IN FANCONI'S ANAEMIA: EXAMPLES OF
 THE EXTREMES
- G. Johannsen, Wetzlar 155
 EINE NEUE GENERATION VON BILDANALYSATOREN FÜR DIE
 MEDIZINISCHE ROUTINEDIAGNOSTIK
- W. Johannson, W. Grote, Kiel 160
 SEQUENTIELLE FÄRBUNG VON KNOCHENMARKMITOSEN ZUR
 ZYTOGENETISCHEN DIAGNOSTIK (NACH KNOCHENMARK-
 TRANSPLANTATION UND BEI LEUKOSEN)
- H. Karlic, Wien 162
 EINE EINFACHE ROUTINEMETHODE ZUR MORPHOLOGISCHEN UND
 ZYTOGENETISCHEN UNTERSUCHUNG VON UNBEFRUCHTETEN EIZELLEN
 IN EINEM IN-VITRO-FERTILISATIONSPROGRAMM
- H. Karlic, P. Ambros, J. Huber, W. Gebhart, Wien 166
 NACHWEIS DER LOKALISATION UND EXPRESSION VIRALER
 SEQUENZEN IN PARAFFINSCHNITTEN MITTELS IN-SITU-
 HYBRIDISIERUNG
- E. Kartzewski, E. Gebhart, Erlangen 168
 ANTICLASTOGENE WIRKUNG VON N-ACETYLCYSTEIN AN
 MENSCHLICHEN LYMPHOCYTEN IN VITRO
- K. Kausch, T. Bettecken, G.A. Danieli, T. Haaf, G. Meng,
 M. Schmid, C.R. Müller, Würzburg und Padua 172
 INTERSTITIELLE DELETION VON Xp21.1 BEI EINEM PATIENTEN
 MIT MUSKELDYSTROPHIE DUCHENNE

	XXI
K. Kausch, T. Haaf, J. Köhler, M. Schmid, Würzburg PARTIELLE TRISOMIE 8q24.2 -> qter und 15pter -> q14 ALS FOLGE EINER MATERNALEN CHROMOSOMEN-TRANSLOKATION: 46,XX,t(8;15)	175
M.A. Kim, R. Happle, H. Pullman, H. Traupe, Münster und Lüdenscheid ANGIOMA SERPIGINOSUM: NACHWEIS EINER FRAGILEN STELLE AUF CHROMOSOM 16q22	177
J. Koch, S. Kolvraa, N. Gregersen, K.B. Petersen, L. Bolund, Aarhus BIOTINYLATED DNA PROBES FOR HYBRIDIZATION ANALYSIS OF DNA ON MEMBRANES AND IN SITU	182
G. Kosztolányi, Pecs ISODICENTRIC CHROMOSOME 21 FORMED BY q TERMINAL FUSION OF THE TWO HOMOLOGUES: 46,XX,ter rea (21;21)(qter;qter)	186
A. Kress, H.-D. Probeck, U. Hillig, K.-P. Herberg, Marburg und Kassel GIBT ES FRAGILE STELLEN FÜR DAS RETT-SYNDROM (z.B. fra X p22)?	189
P.M. Kroisel, W. Rosenkranz, Graz G-BAND REPLIKATIONSMUSTER DURCH DIREKTE GIEMSAFÄRBUNG	190
R. Kunzmann, F. Hölzel, Hamburg ALTERATIONS OF CHROMOSOMAL ABERRATION PATTERNS IN OVARIAN CARCINOMA CELLS DURING LONG-TERM CULTIVATION	194
H. Lindinger, W. Mosgöller, G. Piehslinger, H.G. Schwarzacher, Wien NUCLEOLI MIT RESERVE-FUNKTION IN NICHT-AKTIVEN LYMPHOZYTEN	198
E. Meese, J. Fontaine, J. Maurer, G. Bastert, N. Blin, Homburg A SECOND erba2 ONCOGENE ON HUMAN CHROMOSOME 17?	202
K. Mehnert, P. Steinbach, W. Vogel, Ulm CHARACTERISIERUNG DES CHROMOSOMS 9 VON ELLOBIUS LUTESCENS	206
R. Metzdorf, E. Meese, E. Göttert, K.D. Zang, N. Blin, Homburg ANALYSIS OF CHROMOSOME 22 IN MENINGIOMA	210
K. Miller, Hannover PROLIFERATIONSKINETIK MITOGEN STIMULIERTER HOCHGEREINIGTER MENSCHLICHER B UND T LYMPHOCYTEN	214
P. Miny, S. Basaran, I.H. Pawlowitzki, J. Horst, W. Holzgreve, Münster CHROMOSOMENANALYSEN NACH TRANSABDOMINALEN PLAZENTA- PUNKTIONEN IM II. UND III. SCHWANGERSCHAFTSTRIMENON	218
G. Müller, W. Schempp, D. Hayman, Freiburg und Adelaide REPLIKATIONSSTUDIEN AN CHROMOSOMEN VON SMINTHOPSIS CRASSICAUDATA (MARSUPIALIA)	222

- M. Münke, U. Francke, New Haven 226
COMPARATIVE MAPPING OF THE HOMOCYSTINURIA GENE IN MAN AND MOUSE
- B. Pabst, I. Hansmann, Göttingen 227
DER EINFLUSS VON GONADOTROPINEN AUF DIE ENTSTEHUNG VON ANEUPLOIDIEN UND DIE KINETIK DER MEIOSE
- H.D. Probeck, H. Koepler, K.H. Pflueger, Marburg 228
KARYOTYPE VARIATION OF THREE PERMANENT HUMAN LEUKEMIA-CELL LINES PRODUCING IMMUNO-REACTIVE CALCITONIN (ihCT)
- J. Rademacher, C. Fonatsch, H.H. Kircher, 230
B. Brüggengjürgen, Lübeck und Hannover
CHROMOSOMALE ABERRATIONEN IN LYMPHOBLASTOIDEN ZELLINIEN (LCL's) VON MORBUS HODGKIN-PATIENTEN NACH ZYTOSTATIKA-BEHANDLUNG
- J. Ritterbach, J. Harbott, G. Schellong, F. Lampert, 231
Gießen und Münster
CHROMOSOMALE ABERRATIONEN BEI AKUTEN NICHT-LYMPHOBLASTISCHEN LEUKÄMIEN (ANLL) IM KINDESALTER
- A. Rodewald, U. Froster-Iskenius, E. Käß, U. Langenbeck, 235
A. Schinzel, A. Schmidt, E. Schwinger, P. Steinbach, H. Veenema, R. Wegner, A. Wirtz, H. Zankl, M. Zankl, Hamburg, Lübeck, Göttingen, Zürich, Essen, Leiden, Berlin, München, Kaiserslautern, Homburg
KARYOTYP-PHÄNOTYP-KORRELATION BEIM FRA-X-SYNDROM: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER EXPRESSION DER FRA-X-STELLE UND DEM GRAD DER DERMATOLYMPHISCHEN SIGMATISIERUNG
- W. Rosenkranz, U. Pfeifer, Graz 239
PRAKTISCHE ERFAHRUNGEN MIT DEM METAPHASESUCHER MIAMED VON LEITZ
- B. Rudolph, F. Berthold, F. Lampert, Gießen und Köln 242
THERAPIE-INDUZIERTE CHROMOSOMENBRÜCHIGKEIT: ABERRATIONEN AM CHROMOSOM 1 BEI ZWEI KINDERN MIT NEUROBLASTOM
- M. Schardin, H.D. Hager, Heidelberg 246
IN SITU HYBRIDIZATION OF THE HUMAN SATELLITE III DNA FRAGMENT DESCRIBES A NEW HETEROMORPHISM OF CHROMOSOME 1
- W. Schempp, B. Weber, Freiburg 252
HOMOLOGIE DER GESCHLECHTSCHROMOSOMEN BEI HÖHEREN PRIMATEN
- G. Scherer, Freiburg 254
FEHLEN Y-SPEZIFISCHER DNA-SEQUENZEN BEI ECHTEM HERMAPHRODITISMUS MIT DEM KARYOTYP 46,XX
- D. Schindler, H. Seyschab, A. Schinzel, H. Hoehn, Würzburg 256
und Zürich
ANALYSIS OF LYMPHOCYTE ACTIVATION AND PROLIFERATION IN ATAXIA TELEANGIECTASIA BY BRDU/HOECHST FLOW CYTOMETRY
- A. Schinzel, Zürich 257
SPEZIFISCHE BEHINDERUNGS- UND VERHALTENSPROFILE BEI AUTOSOMALEN CHROMOSOMENABERRATIONEN

- B. Schlegelberger, W. Grote, Kiel 259
 A CASE OF ANGIOIMMUNOBLASTIC LYMPHADENOPATHY (AILD) WITH
 FOUR UNRELATED CLONES, INCLUDING ONE WITH AN INVERSION
 14(q11q32)
- B. Schlegelberger, E. Goedde-Salz, C. v. Schilling,
 A. Feller, W. Grote, Kiel 263
 PROGNOTISCHE BEDEUTUNG VON ZYTOGENETISCHEN BEFUNDEN BEI
 PRÄMALIGNEN ERKRANKUNGEN AM BEISPIEL DER
 ANGIOIMMUNOBLASTISCHEN LYMPHADENOPATHIE (AILD)
- E. Schlesinger, E. Gebhart, Erlangen 267
 PROLIFERATIONSKONTROLLE IN MENSCHLICHEN TUMORZELLINIEN
 UND FIBROBLASTENKULTUREN MITTELS VORZEITIGER
 CHROMOSOMENKONDENSATION (PCC)
- A. Schmidt, G. Gillessen-Kaesbach, Essen 271
 DUPLICATION 7p. A PROBLEM IN KARYOTYPE-PHENOTYPE
 CORRELATION
- S. Schnittger, C. Höfers, F. Beermann, P. Heidemann,
 I. Hansmann, Göttingen 273
 ZYTOGENETISCHE UND MOLEKULARGENETISCHE CHARAKTERISIERUNG
 EINER MONOSOMIE 20p
- B. Schwäger, G. Dudin, H. Zankl, C. Cremer, Kaiserslautern
 und Heidelberg 274
 A CYTOGENETIC METHOD TO ANALYSE CHROMOSOME FRACTIONS
 AFTER 1G-SEDIMENTATION
- H. Schwaiger, H. Weirich, M. Hirsch-Kauffmann,
 M. Schweiger, Innsbruck 278
 UNEXPECTED REPAIR DEFICIENCY OF BLEOMYCIN INDUCED
 LESIONS IN PRENATAL CELLS
- G. Schwanitz, K. Zerres, Bonn 281
 KLINISCHE VARIABILITÄT BEI GESCHWISTERN MIT GLEICHEN
 ERBLICHEN CHROMOSOMENSTÖRUNGEN
- D. Schweizer, M. Tohidast-Akrad, S. Strehl, O. Dann, Wien
 und Erlangen 285
 DIVERSE FLUORESCENT STAINING OF HUMAN HETEROCHROMATIN BY
 THE ISOMERIC DAPI DERIVATIVES D288/45 AND D288/48
- E. Schwinger, Lübeck 291
 CHROMOSOMENDIAGNOSTIK NACH CHORIONZOTTENPUNKTION
- H. Seidel, A. Wirtz, J. Murken, München 293
 ROBERTSON'SCHE DOPPELTRANSLOKATION IN DER D-GRUPPE:
 44,XX,t(13q14q)(13q15q)
- S. Singh, K. Voss, I. Willers, A. Koeppen, H.W. Goedde,
 Hamburg und Albany 294
 EXAMINATION OF CYTOGENETIC HYPERSENSITIVITY TO MUTAGENS
 IN CULTURED LYMPHOCYTES OF PATIENTS WITH FRIEDREICHS
 ATAXIA
- D. Smeets, A. Verhagen, T. Hustinx, Nijmegen 298
 FRAGILE SITE EXPRESSION WITHIN THE MEMBERS OF ONE FAMILY
- G. Speit, C. Lücke-Huhle, Ulm und Karlsruhe 302
 CHROMOSOMAL CHANGES ASSOCIATED WITH METHOTREXATE-INDUCED
 GENE AMPLIFICATION IN ATAXIA TELANGIECTASIA CELLS

- K. Sperling, A. Dörries, R. Plätke, E. Struck, M. Gänge,
R.-D. Wegner, Berlin 305
JANUAR 1987: HÄUFUNG VON TRISOMIE 21 FÄLLEN UNTER DEN
NEUGEBORENEN BERLINS
- K. Sperling, Berlin 307
GEMEINSCHAFTSSTUDIE ZUR SAISONALEN UND REGIONALEN
HÄUFIGKEIT PRÄNATAL DIAGNOSTIZIERTER CHROMOSOMEN-
ANOMALIEN FÜR DIE BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND EINSCHL.
BERLINS IM JAHRE 1986
- S. Stengel-Rutkowski, München 314
RISIKOABSCHÄTZUNG BEI 53 REZIPROKEN TRANSLOKATIONEN DER
DATENSAMMLUNG IM RAHMEN DES SCHWERPUNKTPROGRAMMS
"PRÄNATALE DIAGNOSE GENETISCH BEDINGTER DEFEKTE" DER
DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT
- C. Sutter, D. Kübler, H. Horn, M. Volm, Heidelberg 317
DOUBLE MINUTES (dmin) BEI ADRIAMYCIN-RESISTENTEN
HELA-ZELLEN
- G.J. te Meerman, C. Wollenberg, Groningen und Homburg 321
RECOVERY OF INTERCHROMOSOME DISTANCES WITH
MULTIDIMENSIONAL SCALING, A SIMULATION STUDY
- H. Tittelbach, S. Brüderlein, E. Gebhart, Erlangen 325
CLASTOGEN-, ANTICLASTOGEN- UND REPAIRINHIBITORAKTIVITÄT
AM INTERPHASECHROMATIN
- H. Tittelbach, E. Gebhart, H. Dietzfelbinger, Erlangen 329
und Fürth
TRISOMIE 8 UND ISOCHROMOSOM 17 IN DER CHRONISCHEN PHASE
EINER PH' + CML
- G. Unteregger, T.W.J. Hustinx, J.M.J.C. Scheres, Homburg 331
und Nijmegen
CHANGES IN THE NUCLEAR PROTEIN PATTERN IN FIBROBLASTS
FROM PATIENTS WITH PREMATURE CENTROMERE DIVISION (PCD)
- M. Westphal, M. Hänsel, R. Kunzmann, H.D. Herrmann, 335
F. Hölzel, Hamburg
CYTOGENETIC CHARACTERIZATION AND COMPARISON OF TWO CELL
LINES DERIVED FROM HUMAN GLIOSARCOMA AND GLIOBLASTOMA
- H. Winking, B. Boldyreff, A. Weith, W. Traut, Lübeck 339
MEIOTISCHES PAARUNGSVERHALTEN VON KEIMBAHN-HSRs DER MAUS
- C. Wollenberg, G.J. te Meerman, Homburg 340
RECOVERING SPATIAL INFORMATION FROM METAPHASE POSITIONS
OF HUMAN CHROMOSOMES, USING MULTIDIMENSIONAL SCALING
- K. Zerres, G. Schwanitz, M.-C. Völpel, J. Schaper, 344
R. Waldherr, Bonn, Regensburg und Heidelberg
ZYSTISCHE NIERENVERÄNDERUNGEN IM RAHMEN VON CHROMOSOMEN-
STÖRUNGEN

THOMAS CREMER^{1,2}, PATRICIA EMMERICH², PETER LICHTER³

- 1) Yale University, School of Medicine, Section of Neuropathology, New Haven CT 06510, U.S.A.
- 2) Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 328, D-6900 Heidelberg
- 3) Yale University, School of Medicine, Dept. of Human Genetics

**GIBT ES EINE ZELLTYPESPEZIFISCHE ANORDNUNG
DES CHROMATINS IN SÄUGERZELLKERNEN?
ARGUMENTE VON UNGLÄUBIGEN, AGNOSTIKERN UND GLÄUBIGEN**

Zum Problem der Chromosomenanordnung in Zellkernen hört man unter Genetikern und Zellbiologen heute nicht selten folgende Auffassung: Das Problem existiert seit 1885. Damals hat Carl Rabl seine Theorie der Chromosomenkontinuität im Interphasekern formuliert und die als Rabl-Orientierung bekannte Chromosomenanordnung beschrieben (1,2). Neuere Untersuchungen haben inzwischen Rabls Auffassung bestätigt, daß die Chromosomen im Interphasekern distinkte Territorien einnehmen (3,4,5). Abgesehen von der bei einigen Zelltypen beobachteten Rabl-Orientierung (6,7), die als Folge der Anaphase-Telophasebewegungen der Chromosomen zu verstehen ist, erwies sich die Anordnung der Chromosomen jedoch als (weitgehend) zufällig (6). Es ist daher nicht zu erwarten, daß weitere und methodisch immer aufwendigere Untersuchungen zu prinzipiell neuen Erkenntnissen führen, die unser Verständnis von der Struktur und Funktion des Säugerger-noms wesentlich bereichern könnten.

Wir wollen diese Auffassung als Hypothese der "Ungläubigen" bezeichnen und uns im Folgenden mit ihrer Tragfähigkeit auseinandersetzen. Die Auffassung von "Agnostikern" in dieser Fragestellung könnte man dagegen folgendermaßen zusammenfassen: Die bislang publizierten Untersuchungen zur Chromosomentopographie im Zellkern sind methodisch unzulänglich, widersprüchlich und insgesamt unzureichend, um eine denkbare funktionelle Bedeutung der Chromosomentopographie auszuschließen oder positiv zu belegen. Schließlich ist noch eine kleine Gruppe von "Gläubigen" zu nennen, die einen hohen Grad von funktionell bedeutsamer, zelltypspezifischer Ordnung der Chromosomen im Zellkern postulieren. Ein extremes Beispiel dafür ist die 1985 aufgestellte "gene-gating" Hypothese von Günter Blobel (8). Danach soll jede Zelle eine zelltypspezifische, dreidimensionale Anordnung ihres Genoms besitzen. Diese jeweils diskreten 3D-Strukturen sollen sich im Verlauf von Entwicklung und Differenzierung aus einer omnipotenten 3D-Struktur des Genoms der Zygote entwickeln. In dieser von Blobel vorgebrachten extremen Form kann die Idee nicht-zufälliger 3D-Strukturen des Genoms durch die inzwischen vorliegenden Befunde als widerlegt gelten. Eine ausgeprägte Variabilität in der Anordnung bestimmter bislang untersuchter Chromosomen bei bestimmten in vitro kultivierten Zelltypen (siehe unten) beweist aber natürlich nichts gegen die Möglichkeit, daß im Hinblick auf andere Chromosomen bzw. andere unten aufgeführte Untersuchungskriterien der Chromosomentopographie eine funktionell bedeutsame und möglicherweise zelltypspezifische Ordnung existiert, die wir bislang aus mentalen Gründen (Fehlen einer geeigneten Theorie) und wegen methodischer Unzulänglichkeiten nicht sehen können. Ebensowenig schließen derartige Befunde schon aus, daß andere Zelltypen sich im Hinblick auf das jeweils untersuchte Anordnungskriterium anders verhalten. Dazu werden wir unten einige Beispiele anführen.

Um das Problem der Chromosomentopographie in einem umfassenden Sinne wissenschaftlich befriedigend zu klären, benötigt man vergleichende Untersuchungen an unterschiedlich differenzierten Zelltypen eines Organismus ebenso wie

vergleichende Untersuchungen der entsprechend differenzierten Zelltypen verschiedener Spezies (9,10). Die zu klärenden Fragen betreffen

- a) die Struktur und Ausdehnung individueller Chromosomen während Interphase und Mitose (11-15),
- b) spezifische oder nicht-spezifische Anheftungsorte der Chromosomen an die Kernhülle bzw. an eine nukleäre Matrix (16,17),
- c) die Möglichkeit einer spezifischen Orientierung und Faltung individueller Chromosomen (16,18),
- d) Chromatinbewegungen während des Zellzyklus (19) und während der terminalen Differenzierung postmitotischer Zellen (9,20),
- e) die räumliche Anordnung aktiver und nicht-aktiver Gene in individuellen Interphasechromosomen (21) und schließlich
- f) die relative Anordnung homologer und nicht-homologer Chromosomen im Zellkern (22,23,24).

Der kritische Leser wird beim Studium der zitierten Literaturbeispiele und einschlägiger Übersichtsartikel (17,25) finden, daß auf alle diese Fragen bislang keine definitiven Antworten gegeben werden können. Selbst die vergleichsweise simple Frage, ob homologe Chromosomen im Zellkern somatischer Zellen benachbart sind oder nicht, wird nach wie vor kontrovers beantwortet (6,26). Nahezu alle Befunde, mit denen die "Ungläubigen" ihre Hypothese heute stützen, stammen von in vitro kultivierten Zellen (z.B. PHA-stimulierte Lymphozyten, Fibroblasten usw.). Da individuelle Chromosomen mit wenigen Ausnahmen bislang nicht direkt im Zellkern dargestellt werden konnten (4,5,16,18), wurden Untersuchungen zur Chromosomenanordnung überwiegend an Metaphaseplatten durchgeführt (27,28,29) unter der Annahme, daß diese Anordnung die Interphaseanordnung in einem gewissen Umfang widerspiegelt (30). Trotz einer ausgeprägten Variabilität der Chromosomenanordnung zeigten diese Untersuchungen doch auch charakteristische Abweichungen bestimmter Chromosomen von einer zufälligen Verteilung. Auch andere Verfahren zur Analyse der Interphasekernordnung, wie Lasermikrobestrahlung von Zellkernen (3,7,22,30), die Analyse von Chromatidtranslokationen (Interchanges) (23) und die Technik der vorzeitigen Chromosomenkondensation (PCC) (6,7) konnten bislang nur bei in vitro kultivierten Zellen eingesetzt werden.

Wie fragwürdig eine Generalisierung dieser Befunde ist, wird - ganz abgesehen von den unterschiedlichen methodischen Problemen der genannten Ansätze - durch neue Befunde während der Differenzierung von Neuronen in vivo deutlich. Sie zeigen, daß in den post-mitotischen Zellkernen von Neuronen Chromatinbewegungen stattfinden (20) und daß die Differenzierung bestimmter Neuronen zeitlich mit bestimmten Veränderungen ihrer Chromosomenanordnung assoziiert ist (9). Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel für die Bedeutung spezifischer Chromatinbewegungen in nicht mehr teilungsfähigen Zellen betrifft die Spermiohistogenese bei unterschiedlichen Tierklassen wie Vögeln und Amphibien. In den postmitotischen Zellkernen der Spermatischen finden Chromatinbewegungen statt, durch die ein bestimmter Heterochromatinblock, das acrosomale Chromocenter, zur Spitze des späteren Spermakerns hin positioniert wird (31,32). Bei der Maus konnte während der Reifung der Spermatischen eine paarweise Assoziation von Zentromerregionen nicht-homologer Chromosomen beobachtet werden (10). Die mögliche biologische Bedeutung dieser Phänomene ist ungeklärt. Die Beispiele zeigen jedoch mit Bestimmtheit, daß Chromosomenpositionen in hochdifferenzierten Zellen in vivo nicht ausschließlich als das Resultat vorausgehender Anaphase-Telophasebewegungen interpretiert werden können.

Die Technik der in situ Hybridisierung mit chromosomenspezifischen DNA-Proben erscheint heute als aussichtsreichste Methode, um die Frage einer zelltypspezifischen Anordnung des Chromatins weiter zu klären (9,24,33). Verschiedene

Möglichkeiten einer nicht-radioaktiven Markierung von DNA-Proben in Verbindung mit unterschiedlichen fluoreszenzoptischen und colorimetrischen Nachweisverfahren erlauben es inzwischen, spezifische Regionen verschiedener Chromosomen im Zellkern gleichzeitig darzustellen (34,35,36). Geeignete Fixationsverfahren, die die dreidimensionale Struktur der Zellkerne während der in situ Hybridisierung hervorragend erhalten, sind ebenfalls verfügbar (9; Laura Manuelidis, persönliche Mitteilung). Für eine quantitative Beschreibung der Chromatinanordnung kann die Technik der nicht-radioaktiven in situ Hybridisierung mit Verfahren der digitalen Bildanalyse zur zweidimensionalen und dreidimensionalen Rekonstruktion von Zellkernen und gegebenenfalls mit neuen lichtmikroskopischen Verfahren, wie der konfokalen Laser-Scanning Mikroskopie, kombiniert werden (18,37-40). Ein weiterer, vielversprechender Ansatz besteht in der Analyse der Verteilung von Antigenen im Zellkern mit Hilfe von Antikörpern gegen Zentromerantigene, RNA-Proteinkomplexe und verschiedene andere Makromoleküle (41).

In der Heidelberger Arbeitsgruppe (T.Cremer) wurden in Zusammenarbeit mit der Leidener Arbeitsgruppe um M. van der Ploeg Doppelhybridisierungsexperimente mit biotinylierten und merkuriierten chromosomenspezifischen DNA-Proben durchgeführt. Diese Proben erlauben eine spezifische Darstellung des konstitutiven Heterochromatins der Chromosomen 1, 15, 18, X und Y im Zellkern von Lymphozyten, Fibroblasten und Fruchtwasserzellen. Die Ergebnisse bestätigen die bekannte Assoziation NOR-tragender Chromosomen (hier Chromosom 15) - eine im Hinblick auf die Tragfähigkeit der neuen Verfahren wichtige Kontrolle. Darüber hinaus zeigen sie eine ausgeprägte Variabilität in der Anordnung der untersuchten homologen und nicht-homologen Chromosomen (Emmerich et al., in Vorbereitung). In Yale entwickelte Techniken zur nicht-radioaktiven in situ Hybridisierung an Gewebeschnitten (9; Laura Manuelidis, unveröffentlichte Befunde) ermöglichen es in Zukunft, die Technik der Doppelhybridisierung chromosomenspezifischer DNA-Proben auch für vergleichende Untersuchungen der Chromosomentopographie hochdifferenzierter Zellen in Geweben einzusetzen. Dabei darf erwartet werden, daß derzeit bestehende Grenzen im Hinblick auf die Anzahl der im Zellkern simultan darstellbaren Chromosomenregionen in naher Zukunft wesentlich erweitert werden. Dies gilt insbesondere auch für die Zahl der zur Verfügung stehenden chromosomenspezifischen Proben. Dabei ist neben den bisher vorhandenen Proben zur Darstellung chromosomenspezifischer repetitiver DNA auch eine Kombination von "single-copy" Sequenzen zu denken, die in einem darzustellenden Chromosom bzw. einer chromosomalen Subregion vorkommen. Es ist zu erwarten, daß auf diesem Wege schließlich jedes gewünschte Chromosom insgesamt und jede gewünschte chromosomale Subregion spezifisch dargestellt werden kann, eine Entwicklung die auch für die cytogenetische Diagnostik großen Nutzen haben wird (50).

Am Ende unserer Argumentationskette fassen wir unsere eigene Auffassung zusammen. Es gibt bislang keine überzeugende Theorie, die eine funktionell bedeutsame, zelltypspezifische Anordnung von Chromosomen im Zellkern mit spezifisch testbaren Vorhersagen fordern würde. Eine solche Theorie wird vielleicht auch nie benötigt werden, sofern die Gruppe der "Ungläubigen" mit ihrer wissenschaftlich legitimen Sichtweise im Verlauf der weiteren Untersuchungen recht behält. Zwingende experimentelle Argumente für oder gegen diese Sichtweise sind bis heute in der wissenschaftlichen Literatur nicht vorgebracht worden. Auf dem Arbeitsgebiet der Zellkerntopographie, im weitesten Sinne einer Analyse der räumlichen Anordnung von DNA, RNA und Proteinen, muß auch heute noch zunächst rein phänomenologisch vorgegangen werden. Präzise Fragen zur Zellkerntopographie werden schon seit langem gestellt (42,43,44). Es fehlte an geeigneten, universell einsetzbaren Methoden zu ihrer Beantwortung. Hier zeichnet sich ein dramatischer Umschwung ab: diese Fragen können in Zukunft

systematisch angegangen und, wie wir erwarten, überzeugend beantwortet werden. Die in Yale (Laura Manuelidis und David Ward), Heidelberg, Leiden und einigen wenigen anderen Orten (17,33,40,41) vorangetriebene Entwicklung zur quantitativen, dreidimensionalen Darstellung spezifischer Kernstrukturen, läßt sich ebenso auf Pflanzenzellkerne anwenden, bei denen die gleichen Kontroversen im Hinblick auf die Frage einer nicht-zufälligen Chromosomenanordnung bestehen wie bei Säugerzellkernen (45-49). Ob wir selbst uns bei dieser Entwicklung aus "Agnostikern" zu "Gläubigen" oder "Ungläubigen" wandeln müssen, ist nicht vorhersehbar. Wer heute prognostizieren möchte, daß vergleichende Analysen der Chromosomenanordnung keinen oder jedenfalls im Hinblick auf Aufwand und Ergebnis der Untersuchungen nur geringen Erkenntniswert besitzen, sollte sich aufmerksam mit den Anomalien im Sinne von Thomas Kuhn beschäftigen (2), die seiner Auffassung entgegenstehen. Zwei Beispiele für solche Anomalien (Spermiohistogenese, Differenzierung von Neuronen) haben wir zitiert. Sie werfen die Frage auf, durch welche Mechanismen solche spezifischen, unerklärten Positionsveränderungen von Chromatin in Zellkernen der Keimbahn und in somatischen Zellkernen zustande kommen? Vielleicht handelt es sich hier nur um "Ausnahmen" und wir räumen gerne ein, daß die "Ungläubigen" mit ihrer Sichtweise am Ende im Großen und Ganzen recht behalten mögen. Denn die eigenen bislang an in vitro kultivierten Zellen durchgeführten Untersuchungen sprechen nachdrücklich gegen die Vorstellung einer generellen, von Zellkern zu Zellkern starr festgelegten Ordnung der Chromosomen. Die Frage, die uns antreibt ist aber, ob es in dieser Variabilität dennoch eine zelltypspezifische Ordnung im Hinblick auf eines oder mehrere der oben genannten Kriterien gibt. Um diese Frage zu klären, darf man den methodischen Aufwand nicht scheuen, der mit der Herstellung spezifischer Probenkombinationen zur Darstellung individueller Chromosomen einschließlich aktiver und nicht-aktiver Genorte im Zellkern verbunden ist, ein Aufwand der allerdings auch für viele andere Fragestellungen lohnend erscheint (David Ward, persönliche Mitteilung). Wir wollen zunächst nicht mehr (aber auch nicht weniger) als eine möglichst einwandfreie, phänomenologische Beschreibung der Chromatinanordnung in ausgewählten Zelltypen verschiedener Gewebe erreichen und uns dabei von dem durch den wissenschaftlichen Prozeß verursachten, wachsenden Zwang experimenteller Argumente für oder gegen eine zelltypspezifische Anordnung von Chromatin leiten lassen. Vielleicht wird sich dabei herausstellen, daß die relativen Positionen verschiedener Chromosomen im Großen und Ganzen ohne funktionelle Bedeutung sind und eine funktionell wichtige Ebene der Chromatinanordnung eher in der Anordnung von funktionell aktiven und nicht-aktiven DNA-Sequenzen in individuellen Chromosomendomänen zu suchen ist (15,21). Die weitere Aufklärung des Problems der Zellkerntopographie gehört unseres Erachtens ebenso zur umfassenden Analyse des Säuger-genoms wie die angestrebte totale Sequenzierung eines solchen Genoms.

Wir danken Laura Manuelidis und David Ward für zahlreiche Diskussionen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Gewährung eines Heisenberg-Stipendiums an T. Cremer.

LITERATUR

- 1 Rabl, Morphologisches Jahrbuch 10:214-330 (1885)
- 2 Cremer, Von der Zellenlehre zur Chromosomentheorie, Springer-Verlag (1985)
- 3 Zorn et al., Exp Cell Res 124:111-119 (1979)
- 4 Schardin et al., Hum Genet 71:281-285 (1985)
- 5 Manuelidis, Hum Genet 71:288-293 (1985)
- 6 Sperling & Lüdtke, Chromosoma 83:541-553 (1981)
- 7 Cremer et al., Hum Genet 60:46-56 (1982a)

- 8 Blobel, PNAS 82:8527-8529 (1985)
- 9 Manuelidis, PNAS 81:3123-3127 (1984)
- 10 Brinkley et al., Chromosoma 94:309-317 (1986)
- 11 Laemmli et al., Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 42:109-118 (1978)
- 12 Hancock, Biol Cell 46:105-122 (1982)
- 13 Pienta & Coffey, J Cell Sci Suppl 1:123-135 (1984)
- 14 Mullinger & Johnson, J Cell Sci 87:55-69 (1987)
- 15 Gasser & Laemmli, TIG 3:16-22 (1987)
- 16 Hochstrasser et al., J Cell Biol 102:112-123 (1986)
- 17 Hubert & Bourgeois, Hum Genet 74:1-15 (1986)
- 18 Mathog et al., Nature 308:414-421 (1984)
- 19 Manuelidis, Ann NY Acad Sci 450:205-221 (1985)
- 20 De Boni & Mintz, Science 234:863-866 (1986)
- 21 Hutchison & Weintraub, Cell 43:471-482 (1985)
- 22 Cremer et al., Hum Genet 62:201-209 (1982b)
- 23 Hager et al., Hum Genet 61:342-356 (1982)
- 24 Rappold et al., Hum Genet 67:317-325 (1984)
- 25 Comings, Hum Genet 53:131-143 (1980)
- 26 Hadlaczky et al., Exp Cell Res 167:1-15 (1986)
- 27 Wollenberg et al., Hum Genet 60:239-248 (1982a)
- 28 Wollenberg et al., Hum Genet 62:310-315 (1982b)
- 29 Hens et al., Human Genet 60:249-256
- 30 Cremer et al., Chromosomes today VIII:203-212 (1984)
- 31 Schmid, Ein acrosomales Chromozentrum in der Spermiogonogenese der Amphibien, Dissertation, Ulm (1978)
- 32 Klemm et al., 7. JCHG Abstracts II:597, Berlin (1986)
- 33 Wachtler et al., Exp Cell Res 167:227-240 (1986)
- 34 Langer-Safer et al., PNAS 79:4381-4385 (1982)
- 35 Landegent et al., Exp Cell Res 253:61-72 (1984)
- 36 Hopman et al., Histochemistry 85:1-4 (1986)
- 37 Agard, Ann Rev Bioeng 13:191-219 (1984)
- 38 Inoué & Inoué, Ann NY Acad Sci 483:392-404 (1986)
- 39 Brakenhoff et al., Ann NY Sci 483:405-426 (1986)
- 40 Pinkel et al., Cold Spring Harbor Symp Quant Bio 51:151-157 (1986)
- 41 Ringertz et al., J Cell Sci Suppl 4:11-28 (1986)
- 42 Lacadena et al., Kew Chromosome Conference II:81-90 (1983)
- 43 Comings, Am J Hum Genet 20:440-460 (1968)
- 44 Vogel & Schroeder, Humangenetik 25:265-297 (1974)
- 45 Fussel, Chromosoma 50:201-210 (1975)
- 46 Avivi & Feldman, Hum Genet 55:281-295 (1980)
- 47 Ashley & Pocock, Genetica 55:161-169 (1981)
- 48 Bennett, Chromosomes today VIII:190-202 (1984)
- 49 Therman & Denniston, Pl Syst Evol 147:289-297 (1984)
- 50 Cremer et al., Hum Genet 74:346-352 (1986)