

## Beitrag zur Genetik der sauren Phosphatase der Erythrocyten des Menschen (E.C.: 3.1.3.2): Eine Variante des Phänotyps BC?

Steffen Gußmann

Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität München (BRD)

Eingegangen am 7. Juli 1972

### *Contribution to the Genetics of Human Red Cell Acid Phosphatase (E.C.: 3.1.3.2): A Variant of the Phenotype BC?*

*Summary.* By means of electrophoresis with a pulsed current source a variant phenotype BC was found. This finding is discussed on the basis of molecular genetic hypotheses.

*Zusammenfassung.* Bei der Elektrophorese mit gepulstem Netzgerät wurde eine Variante des Phänotyps BC gefunden. Dieser Befund wird auf der Basis von molekulargenetischen Hypothesen diskutiert.

*Key word:* Erythrocytenphosphatase, Genetik.

1969 beobachtete Herbich in einer Sippe isoliert im System SEP dreimal einen Mutter/Kind-Ausschluß. Die betroffenen Probanden waren homozygote Merkmalsträger, deren Isoenzymfraktionen bei der üblichen elektrophoretischen Darstellung deutlich geschwächte Aktivität aufwiesen. Die exakte Aktivitätsbestimmung mit dem Photometer ergab in allen Fällen etwa die halbe Enzymaktivität normaler Phänotypen. Zur genetischen Interpretation postulierte der Autor deshalb ein schwaches oder stummes Gen  $P^0$ .

Fisher und Harris gelang 1971 mit dem Ionenaustauscher die Isolierung der einzelnen Isoenzymfraktionen der SEP. Danach sollen alle Isoenzyme ein Molekulargewicht um 14800 besitzen. Aus der Beobachtung einer Interkonversion der  $A_1$ -Fraktion in ein Gemisch von  $A_1/A_2$  schlossen sie, daß es sich bei den einzelnen Isoenzymen in diesem System um Isomere eines Proteinmoleküls handelt, so daß möglicherweise die Form der Pherogramme der einzelnen Phänotypen auf dem Phänomen der Isomerie eines Proteinmoleküls beruht.

In einem eigenen Beitrag wurde 1970 darauf hingewiesen, daß in den vorliegenden Veröffentlichungen populationsgenetischer Untersuchungen nur bei Radam (1966) der Phänotyp C beschrieben wurde, obwohl der Erwartungswert etwa bei 0,5% liegt. Eine Untersuchung durch Brinkmann et al. (1971) zeigt ein signifikantes Defizit an C-Typen.

Folgende Beobachtung und die daraus gezogenen Hypothesen könnten zur Erklärung dieser Tatsache beitragen.

### Material und Methoden

Zur Darstellung der Pherogramme der SEP wird vom Verfasser das Citrat-Phosphat-Puffersystem, pH 5,9, von Karp u. Sutton (1967) bevorzugt. Die Elektrophorese selbst wird

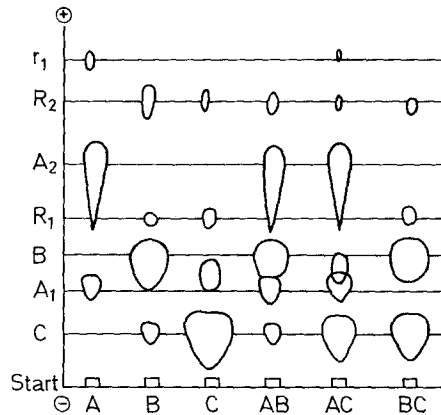


Abb. 1. Graphik der häufigsten Phänotypen der SEP bei der Auftrennung im Citrat-Phosphat-Puffersystem

in einem vom Verfasser (1969) beschriebenen Gerät durchgeführt. Methodische Einzelheiten mögen aus diesen Veröffentlichungen entnommen werden.

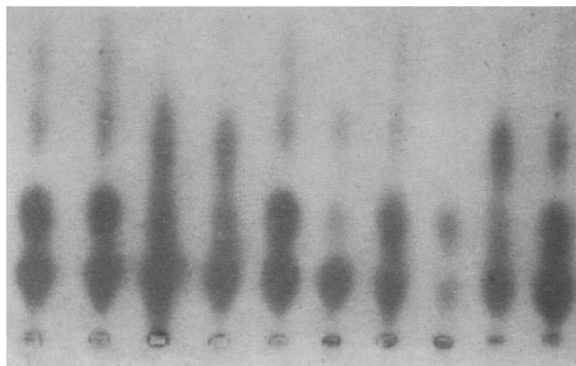
Bei der Anwendung dieser Technik trennt sich die  $A_1$ -Fraktion von der B-Fraktion, außerdem zeigen die Phänotypen eine typische Form des Spots, so daß schon auf Grund dieser Merkmale die Differenzierung erleichtert wird (Abb. 1).

### Untersuchung

Die Differenzierung zwischen den Phänotypen BC und C bereitet trotzdem oft Schwierigkeiten (Arndt-Hanser, 1970; Brinkmann, 1971). Beim Vergleich mehrerer BC-Phänotypen fiel hier auf, daß vereinzelt die Fraktion B schwächer betont war.

Diese Beobachtung konnte durch folgenden Versuch bestätigt werden:

Bei sonst unveränderter Elektrophoresetechnik wurde eine Reihe von Hämolyysaten einmal mit einem herkömmlichen Netzgerät aufgetrennt, ein andermal wurde ein von der Firma Ortec konstruiertes Gerät verwandt. Dieses Gerät transformiert Wechselstrom in Hackstrom mit Sägezahnprofil. Dabei ist die Frequenz von 0–1000 regelbar.



BC BC AC AC BC C BC BC<sup>x</sup> AC ?

Abb. 2. Auftrennung mit einem gepulsten Netzgerät. (BC<sup>x</sup> = 8 Wochen alt)

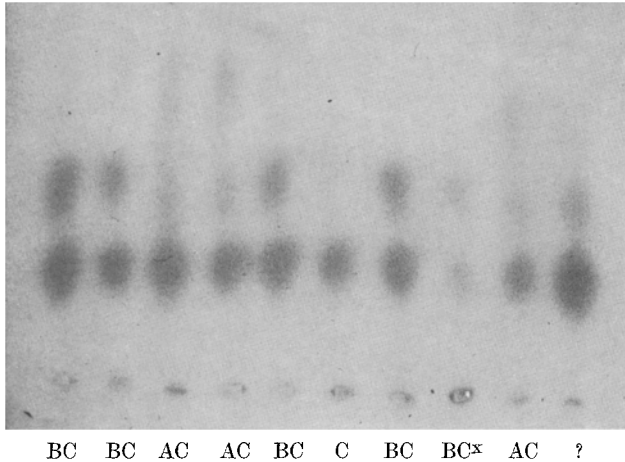


Abb. 3. Auftrennung mit einem herkömmlichen Netzgerät. (BC<sup>x</sup> s. Abb. 2)

Die Auftrennung bei 800 Hz bei einem Spannungsabfall von 8 V pro Zentimeter im Stärkegel eines Phänotyps BC ergab hier folgendes abweichendes Enzymmuster (Abb. 2).

Zum Vergleich hierzu die Auftrennung mit dem herkömmlichen Netzgerät (Abb. 3).

Diese Untersuchung wurde gleichzeitig unter identischen Versuchsbedingungen bei Verwendung derselben frischen Hämolyse durchgeföhrt.

### Diskussion

Es liegt nahe, bei dem hier beobachteten fraglichen Phänotyp BC den Einfluß des von Herbig beschriebenen stummen Gens P<sup>0</sup> zu vermuten. Dieses Allel wurde aber immer nur (7mal) bei „homozygotem“ Phänotyp beobachtet, dessen zur Hälfte erniedrigte Aktivität sogar bei der Anfärbung der Elektrophorese auffiel. Beides spricht für das Vorliegen eines Defekttyps, bei dem ein Allel in seiner Funktion gestört oder blockiert ist. Trotz der geringen Anzahl der beobachteten Phänotypen hat es den Anschein, als besitze dieses Allel in dieser Familie außerdem 100%ige Penetranz bei gleichzeitiger Selektion des Allels mit der kleineren Aktivität im Phänotyp: also Elimination von P<sup>a</sup> vor P<sup>b</sup> vor P<sup>c</sup>.

Die Wirkung des sogenannten Gens P<sup>0</sup> von Herbig liegt hier deshalb sicherlich nicht vor.

Die Familienuntersuchung des hier beschriebenen Phänotyps ergab außerdem folgenden Befund: KM : BC?

Kd : B

V : B

Da beim Kind keine geschwächte Aktivität zu beobachten war, ist dies ein Hinweis dafür, daß die Mutter im Genotyp das Gen P<sup>b</sup> besitzen dürfte.

Neben einer starken Betonung der C-Fraktion ist aber auch die A<sub>2</sub>-Fraktion sichtlich stärker ausgeprägt, so daß Ähnlichkeit mit dem Phänotyp AC besteht.

Dies fällt besonders bei der Auftrennung mit gepulstem Gleichstrom auf (Abb. 2).

Folgendes kann hypothetisch angenommen werden:

1. Vorliegen eines Mosaiks von Erythrocyten bzw. Erythroblasten mit den Eigenschaften AC und BC.

2. Ein 3. Allel.

3. Die Möglichkeit eines fließenden Übergangs zwischen den Phänotypen BC und C sowie AC und C im Enzymogramm entsprechend der von Luffmann *et al.* (1967), Modiano *et al.* (1967) und Herbich (1969) gefundenen Streubreite der Aktivitäten dieser Phänotypen.

Als Hinweis hierfür wäre zu werten, daß auffallenderweise der Typ C nicht nur im Bereich der Aktivitäten von BC, sondern auch von AC beobachtet wurde. Diese Schwankungen könnten dann durch eine unterschiedliche Verschiebung des Interkonversionsgleichgewichts interpretiert werden.

Es könnte so der Mangel an homozygoten Phänotypen C in den vorliegenden Veröffentlichungen damit erklärt werden, daß häufig BC oder vielleicht auch AC statt C diagnostiziert wurde. Zur Abklärung dieser Hypothesen werden z. Z. noch Untersuchungen durchgeführt, vor allem sollen diese Befunde durch die Bestimmung von Enzymaktivitäten und densitometrischen Messungen abgeklärt werden.

### Literatur

- Arndt-Hanser: Vortrag zur Tagung der Gesellschaft für Blutgruppenkunde. Freiburg i. Br. 1970.
- Brinkmann, B., Koops, E., Hoppe, H. H.: Disagreements between observed and expected data in erythrocyte acid phosphatase polymorphism. *Z. Rechtsmedizin* **69**, 191—196 (1971).
- Fisher, R. A., Harris, H.: Further studies on molecular size of red cell acid phosphatase. *Ann. hum. Genet.* **34**, 449 (1971 a).
- Fisher, R. A., Harris, H.: Studies on the separate isozymes of red cell acid phosphatase phenotypes A and B. *Ann. hum. Genet.* **34**, 431 (1971 b).
- Gußmann, St.: Apparatur zur Darstellung der Enzym polymorphismen (Vergrößerung und Verbesserung des Geräts von Radam und Strauch). *Ärztl. Lab.* **15**, 333 (1969).
- Herbich, J.: Nachweis des Gens P<sup>0</sup> im sauren Erythrozyten-Phosphatase-System. *Ärztl. Lab.* **15**, 381 (1969).
- Herbich, J., Fischer, R. A., Hopkinson, D. A.: Atypical segregation of human red cell acid phosphatase phenotypes: evidence for a rare "silent" allel P<sup>0</sup>. *Ann. hum. Genet.* **34**, 145 (1970).
- Karp, G. W., Sutton, H. E.: Some new phenotypes of human red cell acid phosphatase. *Amer. J. hum. Genet.* **19**, 54 (1967).
- Luffmann, J. E., Harris, H.: A comparison of some properties of human red cell acid phosphatase in different phenotypes. *Ann. hum. Genet.* **30**, 387 (1967).
- Modiano, G., Filippi, G., Brunnelli, F., Frattaroli, W., Siniscalco, M., Palmarino, R., Santolamazza, C.: Studies on red cell acid phosphatases in Sardinia and Rome. Absence of post-malarial morbidity. *Acta genet. (Basel)* **17**, 17 (1967).
- Radam, G., Strauch, H.: Populationsgenetik der sauren Erythrozytenphosphatase. *Human-genetik* **2**, 378 (1966).
- Spencer, N., Hopkinson, D. A., Harris, H.: Quantitative differences and gendosage in the human red cell acid phosphatase polymorphism. *Nature (Lond.)* **201**, 299 (1964).

Dr. Steffen Gußmann  
 Institut für Anthropologie und Humangenetik  
 der Universität  
 D-8000 München 2, Richard Wagner-Straße 10  
 Bundesrepublik Deutschland