

Ein neues Allel im AK-Polymorphismus: AK⁰

J. Weissmann und O. Pribilla

Institut für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Lübeck,
Kronsfordter Allee 71–73, D-2400 Lübeck 1, Bundesrepublik Deutschland

A New Allele of AK-Polymorphism: AK⁰

Summary. Upon examination of a Sicilian family, an apparently opposite homozygous arrangement in the AK-System was observed. The persons examined must have the genotypes AK¹/AK⁰ and AK²/AK⁰.

Key words: Blood groups, AK⁰ – Adenylatkinase, AK⁰

Zusammenfassung. Bei der Untersuchung einer sizilianischen Familie wurde eine scheinbar entgegengesetzte Reinerbigkeit im AK-System beobachtet. Bei den betreffenden Probanden müssen die Genotypen AK¹/AK⁰ und AK²/AK⁰ vorliegen.

Schlüsselwörter: Blutgruppen, Nachweis von AK⁰ – Adenylatkinase, AK⁰

Die Existenz von stummen Genen wurde bisher in verschiedenen enzymatischen Systemen mitgeteilt, so zum Beispiel bei acP [2, 6, 9, 10], ADA [12, 16], Es-D [11, 13, 15, 25], GLO-I [19, 20], GPT [16, 30] und PGM₁ [7, 22, 29].

1966 konnten Fildes und Harris mittels horizontaler Stärkegelelektrophorese einen genetisch gesteuerten Polymorphismus der Adenylatkinase nachweisen [8]. Sie berichteten von zwei autosomalen Allelen, AK¹ und AK², die drei Phänotypen bilden: AK 1, AK 2–1 und AK 2.

Weitere Varianten und somit Allele wurden später beobachtet von Bowman et al. AK 3–1 und AK 4–1 [4], von Radam und Strauch AK 3–1 und AK 3–2 [17], von Santachiara-Benerecetti, Cattaneo und Khan AK 5–1 [21], von Seger et al. AK 3 [23], von Stamatoyannopoulos et al. AK 4–1 [26]. Aufgrund dieser Varianten mußte das formalgenetische Modell mit den zwei Allelen AK¹ und AK² um die Gene AK³, AK⁴ und AK⁵ erweitert werden. Ein kompletter Verlust nahezu aller AK-Banden wurde von Szeinberg et al. [27, 28] bei einem fünf Monate alten Knaben beschrieben, der zusätzlich einen G-6-PD Mangel und eine chronische schwere Anämie zeigte. Untersuchungen an beiden Eltern und der Schwester des

Knaben ergaben ebenfalls eine hochgradig verminderte AK-Aktivität, was den AK-Mangel als genetisch determiniert erscheinen läßt.

Auch Modiano et al. [14] sowie Singer et al. [24] berichten über verminderte AK-Aktivitäten.

Bei einer Familienuntersuchung an Italienern, wohnhaft im Lübecker Raum, die aus Peteneo, Sizilien, stammen, haben wir nun zum erstenmal eine scheinbare entgegengesetzte Reinerbigkeit im AK-System festgestellt.

Bei der elektrophoretischen Auftrennung ließ sich in dieser Familie der Phänotyp AK 1 bei der Mutter beobachten. Der Ehemann besitzt den Phänotyp AK 2-1 und zwei von den vier Kindern weisen den Phänotyp AK 2 auf.

Weitere Familienangehörige wurden in die Untersuchung einbezogen. Je einer von diesen Verwandten besitzt vermutlich den Genotyp AK 1-0.

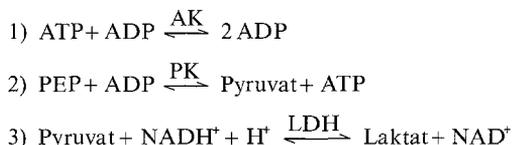
Es wurden quantitative Bestimmungen der Enzymaktivität in den Blutproben dieser Probanden durchgeführt.

Material und Methode

Die Blutproben stammen von einer italienischen Familie, die in Lübeck lebt. Bei den Verwandten in Sizilien wurde von uns Blut entnommen und in einem Kühlbehälter per Flugzeug nach Lübeck gebracht. Für die quantitative enzymatische Kontrolle wurden 260 Blutproben von gesunden Personen aus dem Lübecker Raum entnommen¹.

Für die elektrophoretische enzymatische Auftrennung wurde die Stärkegel-Methode nach Fildes und Harris, von Brinkmann und Thoma [3] modifiziert, angewandt.

Die Gesamtaktivität der Adenylatkinase im Hämolystat wurde modifiziert nach Bücher und Pfeleiderer [1, 5] im zusammengesetzten optischen Test im Bereich 366 nm bezogen auf den Hämoglobingehalt bei pH 7,7 und 25°C am registrierenden Photometer Eppendorf mit temperaturkonstantem Küvettenhalter entsprechend dem folgenden Reaktionsschema gemessen:



Als Kontrolle für die Phänotypen AK 1, AK 2-1 und AK 2 wurden Blute ($n = 260$) parallel bestimmt.

Tabelle 1. Serologische Befunde der Familie Bo

Stammbaum	Geschlecht	Erythrozytenmerkmale								
		ABO	MNSs	Rhesus	Kell	Fy		Jk		P
						a	b	a	b	
Vater Bo	M	0	MSS	CcD.Ee	-	-	+	-	+	+
Mutter Bo	W	0	MNSs	CCD.ee	-	+	+	+	+	-
Kind Bo, C	M	0	MSS	CCD.ee	-	+	+	-	+	+
Kind Bo, V	M	0	MSS	CcD.Ee	-	+	+	+	+	+
Kind Bo, R	W	0	MSS	CCD.ee	-	+	+	+	+	+
Kind Bo, G	M	0	MSS	CCD.ee	-	+	+	-	+	+

¹ Für die technische Mitarbeit von Fräulein Uta Steinherr danken wir.

Ergebnisse und Diskussion

Bei der untersuchten Familie Bo wurden, wie Tabelle 1 zeigt, folgende Phänotypen im AK-System beobachtet.

In Abb. 1 sind die gesamten Ergebnisse der Familienmitglieder dargestellt.

Die Enzymaktivitäten wurden in den Blutproben bei allen Mitgliedern der Familie Bo und ihrer Verwandten gemessen. Eine verminderte Enzymaktivität konnte nur festgestellt werden bei der Mutter mit AK 1, bei zwei Kindern der Frau Bo mit AK 2 und bei einem Bruder von Frau Bo. Die Aktivität lag hier um 35% unter der durchschnittlichen Aktivität. Diesen Durchschnittswert haben wir aus den Ergebnissen an einer aus 260 Probanden bestehenden Kontrollgruppe gewonnen.

Die bei der Familie Bo erhobenen Befunde wurden innerhalb von drei Monaten zweimal an jeweils frisch entnommenen Blutproben nachgeprüft und bestätigt. Weitere serologische Befunde dieser Personen gaben keinerlei Anhaltspunkte für einen Ausschluß (Abb. 2). Auch eine Kindesvertauschung bei der Geburt kann ausgeschlossen werden, da Frau Bo alle Kinder zu Hause geboren hat. Alle Mitglieder der Familie Bo waren in einem guten gesundheitlichen Zustand. Demnach spricht nichts gegen die Annahme, daß die scheinbare entgegengesetzte Reinerbigkeit in der untersuchten Familie durch ein stummes Allel AK⁰ zu erklären ist, das in dieser Mitteilung erstmals beschrieben wurde.

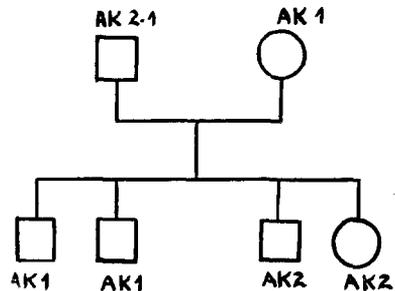


Abb. 1. Stammbaum der Familie Bo

Serummerkmale			Enzymmerkmale								
Gm			Km(1)	Gc	Hp	acP	PGM ₁	6-PGD	GPT	ADA	AK
1	2	10									
+	-	+	-	1	2-1	AB	1	AB	2-1	1	2-1
+	+	+	-	1	2	B	2-1	A	2-1	1	1-0
+	-	+	-	1	2	B	1	A	2	1	2-0
+	-	+	-	1	2	B	2-1	AB	2-1	1	1
+	+	+	-	1	2	B	2-1	A	2-1	1	2-0
-	-	+	-	1	2	B	1	AB	2-1	1	1

Literatur

1. Bergmeyer HU (1962) Methoden der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie, Weinheim
2. Brinkmann B, Hoppe HH, Sachs HW, Weber W, Heide KG (1974) Über das Vorkommen des stummen Allels P⁰ in 10 deutschen Familien. *Z Rechtsmed* 75:25-32
3. Brinkmann B, Thoma G (1970) Kombinierte elektrophoretische Darstellung der Adenylatkinase (AK) und der 6-Phosphogluconat-Dehydrogenase (6-PGD). *Hum Genet* 10:358-361
4. Bowmann JE, Frischer H, Ajmar F, Carson PE, Gower MK (1967) Population, family and biochemical investigation of human adenylate kinase polymorphism. *Nature* 214:1156-1158
5. Bücher T, Pfeiderer G (1962) Methods in enzymology. In: Colowick SP, Kaplan NO (eds) Pyruvate kinase from muscle, vol 1. Academy Press, New York, pp 435-436
6. Dissing J, Svensmark O (1976) Human red cell acid phosphatase: quantitative evidence of a silent gene P⁰, and a Danish population study. *Hum Hered* 26:43-58
7. Fiedler H, Pettenkofer H (1968) Ein neuer Phänotyp im Isoenzymssystem der Phosphoglukomutasen des Menschen (PGM₁O). *Blut* 18:33-34; 358-362
8. Fildes RA, Harris H (1966) Genetically determined variation of adenylate kinase in man. *Nature* 209:261-263
9. Herbich J, Fischer RA, Hopkinson DA (1970) Atypical segregation of human red cell acid phosphatase phenotypes evidence for a rare 'silent' allele P⁰. *Ann Hum Genet* 34:145-150
10. Herbich J, Meinhart K (1972) The rare 'silent' allele P⁰ or Pv (Vienna) of human red cell acid phosphatase, typed in a second family. *Hum Genet* 15:345-348
11. Koziol P, Stepien J (1980) Atypical segregation of esterase D. Evidence of a rare 'silent' allele EsD⁰. *Hum Genet* 53:223-225
12. Manz R, Oepen J, Weissmann J (1978) ADA4-2: Ein neuer Phänotyp im System der Adenosindesaminase. *Aerztl Lab* 25:96-98
13. Marks MP, Jenkins T, Nurse GT (1977) The red cell glutamic-pyruvate transaminase, carbonic anhydrase I and II and esterase polymorphism in the anbo populations of South West Africa, with the evidence for the existence of an EsD⁰ allele. *Hum Genet* 37:49-54
14. Modiano G, Scozzari R, Gigliani F, Santolamazza C, Spenatti GF, Sanini P (1970) Enzyme activity in two red cell adenylate kinase phenotypes. *Am J Hum Genet* 22:292-297
15. Patscheider H, Dirnhofer R (1979) Scheinbar entgegengesetzte Homozygotie der Gc und Es-D-Merkmale in drei Generationen. *Z Rechtsmed* 82:243-249
16. Prokop O, Ruptschewa L, Radam G, Strauch HJ, Rachwitz A (1978) Inkompatible Homozygotie durch 'stumme' Gene in den Enzymsystemen des Menschen. *Dtsch Gesundh Wes* 33:1526-1527
17. Radam G, Strauch H (1971) Ein sehr seltener Phänotyp im Isoenzymssystem der Adenylatkinase des Menschen: AK 3-2. *Hum Genet* 11:264-265
18. Rapley S, Harris H (1970) Red cell adenylate kinase activity in AK 1 and AK 2 phenotypes. *Ann Hum Genet* 33:361-364
19. Rittner Ch, Weber W (1978) Evidence for a 'silent allele' GLO⁰ at the glyoxalase I locus. *Hum Genet* 42:315-318
20. Rubinstein P, Suciú-Foca N (1979) Glyoxalase I: A possible 'null' allele. *Hum Hered* 29:217-220
21. Santachiara-Benerecetti AS, Cattaneo A, Meera Khan P (1972) A new variant allele AK⁵ of the red cell adenylate kinase polymorphism in a non-tribal Indian population. *Hum Hered* 22:171-173
22. Seger J, Salmon Ch (1971) Segregation atypique de la Phosphoglucomutase (PGM₁) dans deux générations successives. Impliquant l'existence de l'Allele silencieux PGM₁O. *Nouv Rev Franc Hématol* Tome 11, No. 3:373-376
23. Seger J, Tchen P, Feingold N, Grenand F, Bois E (1979) Homozygosity of adenylate kinase allele 3: two cases. *Hum Genet* 43:337-339
24. Singer JD, Brock DJH (1971) Half-normal adenylate kinase in three generations. *Ann Hum Genet* 35:109-114
25. Sparkes RS, Targum S, Gerhon E, Sensabaugh GF, Sparkes MC, Crist M (1979) Evidence for a null allele at the esterase D (EC 3.1.1.1) locus. *Hum Genet* 46:319-323
26. Stamatoyannopoulos G, Thomakos A, Giblett ER (1975) Red cell enzyme polymorphisms in the Greek population. *Hum Genet* 27:23-30

27. Szeinberg A, Gavendo S, Cahane D (1969) Erythrocyte adenylate kinase deficiency. *Lancet* 1:315–316
28. Szeinberg A, Kahana D, Gavendo S, Zaidman J, Ben-Ezzer J (1969) Hereditary deficiency of adenylate kinase in red blood cells. *Acta Haematol* 42:111–126
29. Weissmann J (1980) Ein seltener Typ im Phosphoglucomutase-Polymorphismus: PGM₁ 3–1. *Ärztl Lab* 26:38–40
30. Weissmann J, Oepen I, Hilgermann R (1979) Ein seltener Phänotyp: GPT 0. *Ärztl Lab* 25:229–231

Eingegangen am 21. Januar 1981