

Ungleiches Crossing-over als mögliche Ursache blutgruppenserologischer Phänomene*

J. Henke und M. Basler

Institut für Rechtsmedizin der Universität Düsseldorf,
Moorenstraße 5, D-4000 Düsseldorf 1, Bundesrepublik Deutschland

Unusual Serogenetic Observations Possibly Due to Unequal Crossing-over

Summary. The mechanism of unequal chromosomal crossing-over is explained. Serologic pitfalls, which might be due to this abnormal genetic event, are demonstrated in the blood group systems AB0, HLA, Gm, and Rhesus.

Key words: Unequal crossing-over – Blood groups, unequal crossing-over

Zusammenfassung. Das Prinzip des ungleichen Crossing-overs wird erläutert. Ungewöhnliche Blutgruppenbefunde in den Systemen AB0, HLA, Gm und Rhesus, die sich durch diese genetische Besonderheit erklären lassen, weisen auf seltene Fehlinterpretationsmöglichkeiten bei der Abstammungsbegutachtung hin.

Schlüsselwörter: Ungleiches Crossing-over – Blutgruppen, ungleiches Crossing-over

Widersprüche zum Erbgang im AB0-System wurden offenkundig, als Mütter der Blutgruppe 0 Kinder der Blutgruppe AB bekamen [5, 6, 9] (Abb. 1). Es sind heute mehrere gut dokumentierte Fälle bekannt, bei denen diese Besonderheit vorliegt [2, 3, 5–9, 12–17, 19, 22–24]. Familienanalysen konnten belegen, daß Illegitimität als Ursache dieser Abnormitäten auszuschließen war.

Der Terminus „Cis-AB“ ist gebräuchlich, die genetische Konstellation (wie sie in Abb. 1 illustriert ist) zu beschreiben. Die Ursache(n) für Cis-AB blieb(en) lange Zeit im unklaren [1]. Yoshida et al. [25] konnten 1980 aufzeigen, daß einige Cis-AB-Konstellationen auf ungleiches chromosomales Crossing-over zurückzuführen waren¹. Dieser meiotische „Unfall“ führt dazu, daß sowohl das Gen *A* als auch das Gen *B* auf ein und demselben Chromosom lokalisiert sind.

Das Prinzip des ungleichen Crossing-overs, das 1925 von Sturtevant [20] entdeckt wurde, soll im folgendem erläutert werden (nach [21]). Als Ausgangspunkt

* Herrn Prof. Dr. F. Schleyer anlässlich seines 70. Geburtstages gewidmet

1 Andere Cis-AB-Konstellationen beruhen auf Mutationen am *AB0-Genort* [26, 27]

Sonderdruckanfragen an: Dr. J. Henke (Adresse siehe oben)

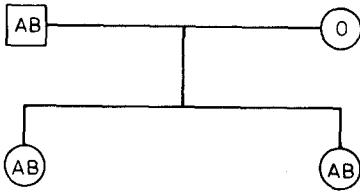


Abb. 1. Stammbaum einer Familie mit ungewöhnlicher Vererbung der AB0-Blutgruppen. Die Mutter mit Blutgruppe 0 hat zwei Kinder der Gruppe AB

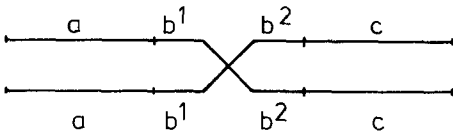


Abb. 2. Primäre homozygote Dublikation

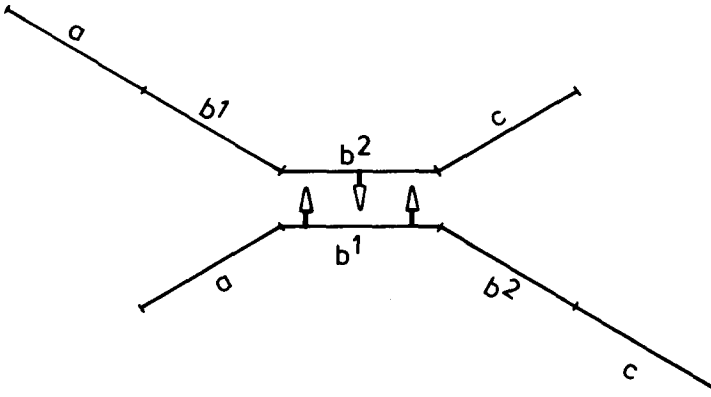


Abb. 3. Paarung „strukturhomologer“ aber „positionsungleicher“ Chromosomenabschnitte

wird ein Rekombinationsgeschehen angenommen, dem (in diesem Beispiel) eine *homozygote* Duplikation eines beliebigen Gens *b* vorausgegangen ist. Postuliert man, daß die (durch Duplikation entstandenen) Gene *b¹* und *b²* sehr ähnliche DNA-Sequenzen aufweisen, kann ein fehlerhaftes Paaren „strukturhomologer“ aber „positionsungleicher“ Chromosomenabschnitte auftreten (Abb. 2 und 3). Dieses führt zu einer gegenseitigen Verschiebung homologer Chromosomen. Bei einer entsprechenden Rekombination würden nunmehr in einem Chromosom zwei Schleifen entstehen (Abb. 4). Die resultierenden Rekombinationsprodukte sähen nun so aus, wie in Abb. 5 dargestellt. Abbildung 6 illustriert, daß bei ungleichem Crossing-over nach *heterozygoter* Duplikation ein Chromosom mit zwei *b*-Genen (*b¹*, *b*) und ein Chromosom mit nur einem *b*-Gen (*b²*) entsteht.

Übertragen auf das AB0-Blutgruppensystem kann dies bedeuten, daß ein Mensch ein Chromosom mit den Genen *A* und *B* aufweisen kann. Der Stammbaum in Abb. 1 muß also nicht notwendigerweise im Widerspruch zum Erbgang stehen.

Geht man davon aus, daß ungleiches Crossing-over Ursache des Cis-AB-Phänomens sein kann, ist zu folgern, daß Ähnliches auch in anderen Blut-

Abb. 4. Gegenseitige Verschiebung homologer Chromosomen und Schleifenbildung

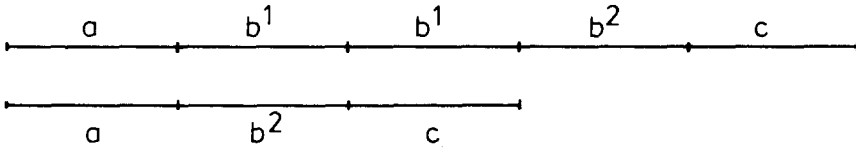
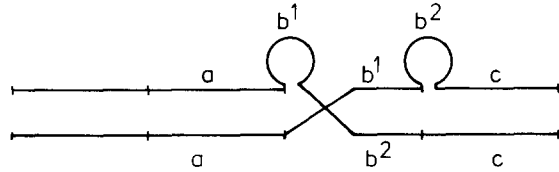


Abb. 5. Resultierende Crossing-over Produkte nach Schleifenbildung

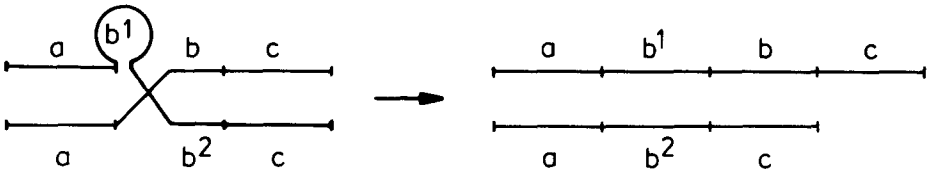


Abb. 6. Homologes ungleiches Crossing-over bei primär heterozygoter Duplikation (Abbildungen 2-6 nach Vogel und Motulsky [21])

gruppensystemen vorkommen muß. Unseres Wissens ist aber ungleiches Crossing-over in anderen Systemen selten erwähnt worden. Dies kann auf den verschiedensten Ursachen beruhen, wie z. B. auf der Zurückhaltung vieler Serologen, „unmögliche“ Befunde mitzuteilen. Sucht man aber in der Literatur nach scheinbar „unerklärlichen“ Ergebnissen, stößt man bei besonders polymorphen Blutgruppensystemen durchaus auf analoge Sachverhalte. Das System mit dem ausgeprägtesten Polymorphismus ist zweifellos das HLA-System und man darf daher erwarten, daß sich gerade hier Mitteilungen finden lassen, die an das Vorliegen eines ungleichen Crossing-overs denken lassen. Danilovs et al. [4] trauten sich 1979 einen für unmöglich erachteten Befund mitzuteilen. In einer ausführlichen Studie wiesen sie nach, daß in der Familie „F“ zwei *HLA-B-Gene* auf einem Chromosom existieren müssen. Der außergewöhnliche Haplotyp *HLA-A3; B17/B40; Cw3; DRw6; Bf^f; GLO²* hatte in mehreren Laboratorien für Verwirrung gesorgt, da jeweils neben HLA-B17/B40 die Antigene HLA-B8, oder B27, oder B18 zu finden waren. Dies widerspricht der üblichen Auffassung: „maximal zwei nachweisbare Merkmale pro Genort“. Nur acht von zweiundzwanzig der am Zellaustausch beteiligten Laboratorien wagten, diesen Befund anzugeben. Danilovs et al. [4] diskutierten als Ursache dieses Sonderfalles ungleiches Crossing-over oder die Mutation eines Regulatorgens.

Im Immunglobulinsystem Gm sind z. Z. 18 Allotypen, die von drei Genorten determiniert werden, nämlich G1m(1, 2, 3, 17), G2m(23) und G3m(5, 6, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 21, 24, 26, 27, 28) bestimmbar.

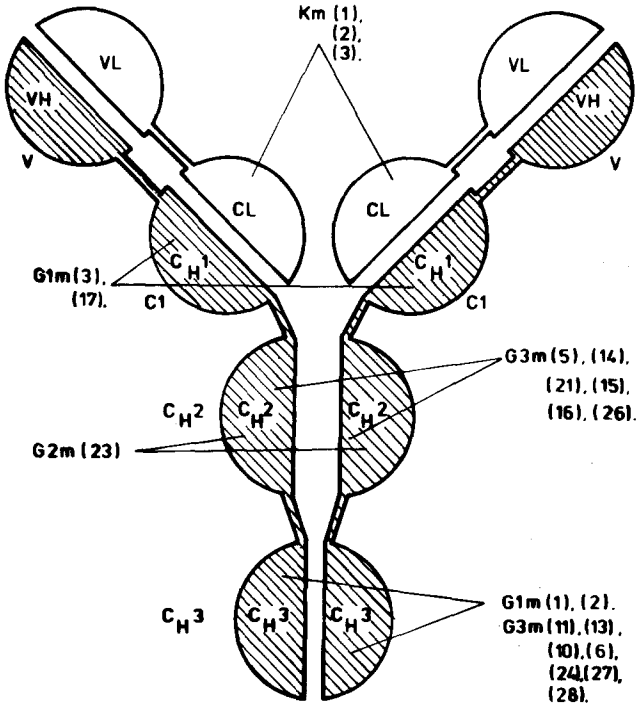
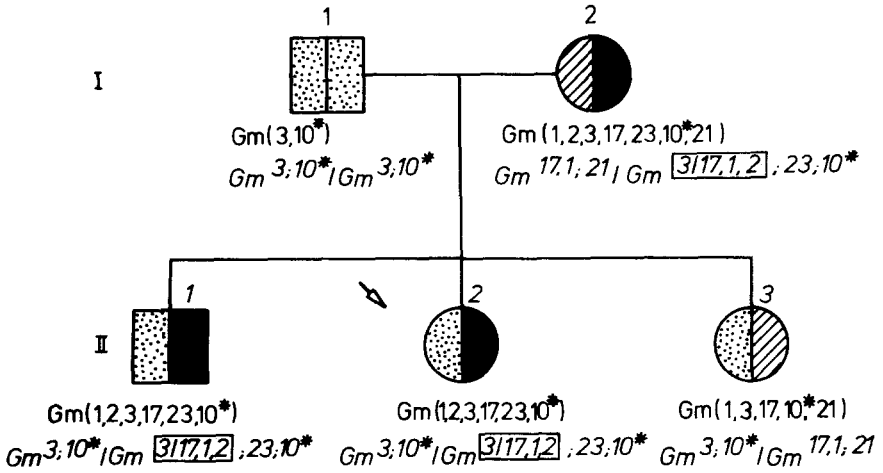


Abb. 7. Schematische Darstellung der Homologie-Regionen des IgG-Moleküls und Lokalisation von Gm/Km-Allotypen

Die Allotypen sind (normalerweise) subklassenspezifisch (IgG1, IgG2, IgG3, entsprechend G1m, G2m, G3m) sowie drei verschiedenen Domänen zugeordnet (Abb. 7). Es ist normalerweise unmöglich, daß $G1m^3$ zusammen mit $G1m^{17}$ auf dem gleichen Chromosom vorkommen. Ebenso verhält es sich z. B. mit $G3m^{10,13}$ und $G3m^{6,24}$ oder mit $G3m^{15}$ und $G3m^{26}$. Auch im Gm-System sind sog. zweifelhafte Mutter/Kind-Paarungen bekannt [10]. Ein Beispiel einer Genduplikation des γ^1 -Gens illustriert Abb. 8. Die Mutter weist den Phänotyp Gm(1, 2, 3, 17, 23, 10¹², 21) auf. Normalerweise liegt diesem Phänotyp bei europäischen Probanden der Genotyp $Gm^{17,1,2;21}/Gm^{3;23;10^1}$ zugrunde. Das Kind II,3 zeigt jedoch, daß die Mutter den Haplotyp $Gm^{17,1;21}$ haben muß, so daß die übrigen Allotypen (Gm(2, 3, 23, 10¹)) vom anderen Chromosom determiniert werden müssen. Die Kinder 1 und 2 haben zwar diese Allotypen, aber auch Gm(1, 17), so daß hier vier G1m-Allotypen gleichzeitig (G1m(1, 2, 3, 17)) in diesem Haplotyp liegen. Da G1m(3) und G1m(17) antithetische Marker sind, müssen in diesem Fall zwei γ^1 -Gene an einem Haplotyp beteiligt sein. Dies kann durchaus mit ungleichem Crossing-over erklärt werden. Eine andere Möglichkeit bestünde darin, daß „überzählige“ Allotypen ausnahmsweise von anderen Ig-Subklassen stammen. Dies ist bekannt von Gm(27) und Gm(28), die auf γ^1 - Ketten gefunden worden sind (anstatt auf der γ^3 -Kette). Auch G_{„3“}m(6) ist schon ausnahmsweise auf der γ^2 -Kette nachgewiesen worden [11]. Man kann also hier aussagen, daß sich gegenseitig ausschließende Allotypen in einem Haplotyp damit erklären lassen, daß

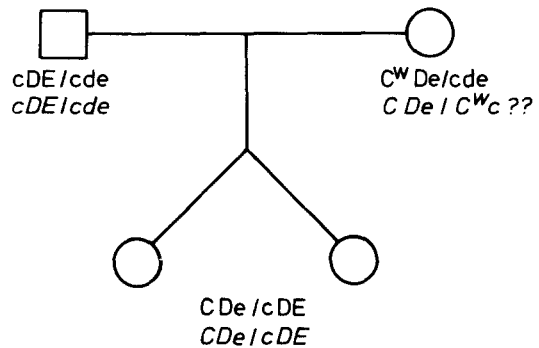
2 G3m(10¹) = G3m(5,10,11,13,14)



$Gm(10^*) = Gm(5,10,11,13,14)$

Abb. 8. Gm-Phänotypen und Genotypen der Familie Ble. (nach [10])

Abb. 9. Stammbaum der Familie Bi. Die scheinbaren Rhesus-Phänotypen sind über den vermutlich tatsächlichen Genotypen angeführt. Die Fragezeichen bedeuten, daß der D- und e-Status nicht verifiziert werden konnte (nach [18])



1. ungleiches Crossing-over zu einer Verlängerung des entsprechenden Chromosomenabschnitts geführt hat, oder daß
2. eine Mutation des Subklassen-Strukturgens bewirkte, daß „überzählige“ und „subklassenfremde“ Merkmale nachweisbar sind.

Im allgemein bekannteren Rhesus-System verhalten sich die üblichen Merkmale C und c normalerweise wie Allele. Seltener Allele sind hier u. a. C^w und C^x . Sachs et al. [18] berichteten 1978 über eine Familie, die deshalb eingehend untersucht wurde, weil eine Mutter im Rhesus-System genetisch inkompatibel zu ihren Kindern zu sein schien (Abb. 9). Ergänzende Untersuchungen belegten aber, daß

1. an der Mütterlichkeit nicht zu zweifeln war,
2. die Familie der Mutter ebenfalls den „unmöglichen“ Genkomplex $C^w c$ aufweisen muß,

3. partielle Trisomie am Chromosom 1 (*Rh* ist hier lokalisiert) oder andere Alterationen nicht nachzuweisen waren.

Die Reaktion der Testseren ließ darauf schließen, daß hier ein Genkomplex vorliegt, der sowohl das C^w als auch (das dann überzählige) Antigen c produziert (analog zu einem anderen Komplex, der C und c bewirkt).

Die Ursache hierfür kann sowohl in einer Mutation begründet liegen, als auch in einem (intragenischem) ungleichen Crossing-over nach Duplikation der entsprechenden DNA-Sequenz.

Die hier geschilderten Studien stellen auf den ersten Blick Widersprüche zu den ursprünglich angenommenen Erbgängen im AB0-, Rhesus-, Gm- und HLA-System dar. Es sollte deutlich geworden sein, daß kein (Blutgruppen-)Erbgang als der Weisheit letzter Schluß betrachtet werden darf. Neue serologische Befunde können die jeweils akzeptierte Theorie in Frage stellen. Sollte ein Befund nicht mit dem Erbgang in Einklang zu bringen sein, ist es meist der Erbgang, der unzureichend formuliert worden ist. Serologische Befunde sind überprüfbare Daten, so daß nach entsprechender Bestätigung einer außergewöhnlichen Beobachtung die Neu-Formulierung der Arbeitshypothese „Erbgang“ notwendig werden kann.

In den letzten Jahren ist die Zahl der Blutgruppen-Systeme mit mehr als drei üblichen Allelen nicht zuletzt durch neue Untersuchungstechniken (z. B. isoelektrische Fokussierung) deutlich angestiegen. Um so mehr ist hier die Gefahr gegeben, daß in Abstammungsbegutachtungen bei Nichtbeachtung genetischer Besonderheiten die Möglichkeit der Fehlinterpretation zunimmt. Die vorliegende Studie soll verständlich gemacht haben, daß einige problematische Befunde in Blutgruppen-Systemen bei Berücksichtigung neuerer genetischer Erkenntnisse leicht zu erklären sind.

Literatur

1. Boettcher B (1966) Modification of Bernstein's multiple allele theory for the inheritance of the AB0 blood groups in the light of modern genetical concepts. *Vox Sang* 11 : 129-136
2. Bouguerra-Jaquet A, Reviron J, Salmon D, Salmon C (1969) Un exemple de chromosome cis A₁B. Etude thermodynamique de l'antigène B induit. *Nouv Rev Fr Hematol* 9 : 392-398
3. Bush M, Sabo M (1973) Three generations of AB antigens in cis position. *Transfusion* 13 : 362
4. Danilovs JA, Terasaki PI, Kuban DJ, Sparkes RS, Gjertson D, Bernoco D (1979) Two independent HLA-B-locus specificities expressed on a single haplotype. *Transplant Proc* 11 : 1722-1725
5. Haselhorst G, Lauer A (1930) Über eine Blutgruppenkombination Mutter AB, Kind 0. *Z Konst Forsch* 15 : 205
6. Haselhorst G, Lauer A (1931) Zur Blutgruppenkombination Mutter AB, Kind 0. *Z Konst Forsch* 16 : 227
7. Hummel, K, Badet J, Bauermeister W, Bender K, Duffner G, Lopez M, Mauff G, Pulverer G, Salmon C, Schmidts W (1977) Inheritance of cis-AB in three generations (family Lam.). *Vox Sang* 33 : 290-298
8. Kogure T (1971) A family with unusual inheritance of AB0 blood groups. *Jpn Jnl Hum Genet* 16 : 69-87
9. Kossowitch N (1929) Les groupes sanguins des français et les règles de l'hérédité. *Rev Anthropol* 39 : 374

10. Loghem E van (1979) Genetic markers of immunoglobulins. 8. Internationale Tagung der Gesellschaft für forensische Blutgruppenkunde (London), S 89-104
11. Loghem E van, Lange G de, Leeuwen AM van, Eede PH van, Nijenhuis LE, Lefranc M-P, Lefranc G (1982) Human IgG allotypes co-occurring in more than one IgG subclass. *Vox Sang* (im Druck)
12. Lopez M, Banopoulos H, Liberge G, Salmon C (1975) A cold autoagglutinin of anti-B specificity in an A₁B patient. *Vox Sang* 28 : 371-375
13. Lopez M (1976) Le groupe sanguin cis AB. Etude quantitative et qualitative des antigènes ABH. *Rev Fr Transfus Immunohematol* 19 : 117
14. Madsen G, Heistö H (1968) A Korean family showing inheritance of A and B on the same chromosome. *Vox Sang* 14 : 211-217
15. Mouellec J, Le Chevreil P (1959) A rare variant of B in a human blood sample belonging to group AB. *Nature* 183 : 1733
16. Mouellec J, Le Chevreil P (1959) Un facteur B faible dans un sang du groupe AB. *Transfusion (Paris)* 2 : 47-56
17. Reviron J, Jaquet A, Delarue F, Liberge G, Salmon D, Salmon C (1967) Interactions alléliques des gènes de groupes sanguins AB0. Résultat préliminaires avec l'anti-B d'un sujet cis AB et étude quantitative avec l'anti-B d'un sujet A₁0. *Nouv Rev Fr Hematol* 7 : 425-433
18. Sachs HW, Reuter W, Tippett P, Gavin J (1978) An Rh gene complex producing both C^w and c antigen. *Vox Sang* 35 : 272-274
19. Seyfried H, Walewska I, Werblinska B (1964) Unusual inheritance of AB0 group in a family with weak B antigens. *Vox Sang* 9 : 268-277
20. Sturtevant AH (1925) The effects of unequal crossing over at the *bar locus* in *Drosophila*. *Genetics* 10 : 117
21. Vogel F, Motulsky AG (1979) *Human genetics: Problems and approaches*. Springer, Berlin Heidelberg New York
22. Yamaguchi H, Okubo Y, Hazama F (1965) An A₂B₃ phenotype blood showing atypical mode of inheritance. *Proc Imp Acad Jpn* 41 : 316-320
23. Yamaguchi H, Okubo Y, Hazama F (1966) Another Japanese A₂B₃ blood-group family with the propositus having a group 0 father. *Proc Imp Acad Jpn* 42 : 517-520
24. Yamaguchi H, Okubo Y, Tanaka M (1970) 'Cis AB' bloods found in Japanese families. *Jpn Jnl Hum Genet* 15 : 198-215
25. Yoshida A, Yamaguchi H, Okubo Y (1980a) Genetic mechanism of cis-AB inheritance. I. A case associated with unequal chromosomal crossing-over. *Am J Hum Genet* 32 : 332-338
26. Yoshida A, Yamaguchi H, Okubo Y (1980b) Genetic mechanism of cis-AB inheritance. II. Cases associated with structural mutation of blood group glycosyltransferase. *Am J Hum Genet* 32 : 645-650
27. Yoshida A, Yamato K, Dave V, Yamaguchi H, Okubo Y (1982) A case of weak blood group B expression (B_m) associated with abnormal blood group galactosyltransferase. *Blood* 59 : 323-327

Eingegangen am 6. Oktober 1982