

Über ungewöhnliche Gm-Haplotypen, die vermutlich durch Crossing-over entstanden sind*

M. Basler und J. Henke

Institut für Rechtsmedizin der Universität Düsseldorf, Moorenstr. 5, D-4000 Düsseldorf,
Bundesrepublik Deutschland

Unusual Gm-Haplotypes—Possibly Due to Crossing Over

Summary. Four cases are introduced with unusual Gm-haplotypes. Their possible origin is discussed as being either intra- and intergenic or unequal cross over. The last case shows deletions of either y1 or y3-cistrons due to unequal cross over.

Key words: Gm-system, unusual haplotype - Cross over, Gm-system

Zusammenfassung. Vier Fälle mit ungewöhnlichen Gm-Haplotypen werden vorgestellt. Ihre mögliche Entstehung aus den üblichen, europiden Haplotypen durch Crossing-over wird diskutiert. Die Ursachen können sowohl intragenisches, intergenisches als auch ungleiches Crossing-over sein, im letzteren Fall mit daraus resultierender Deletion des y1- oder y3-Cistrons.

Schlüsselwörter: Gm-System, ungewöhnliche Haplotypen - Crossing-over, Gm-System

Die bisher bekannten Gm- und Am-Allotypen sind auf den schweren Ketten des IgG1, IgG2, IgG3 und IgA2 Moleküls lokalisiert. Zur Zeit sind im A2m-System 2 Allotypen bekannt und zwar A2m(1) und A2m(2) [5, 8, 12, 13] und im Gm-System 18 Allotypen bestimmbar. Die Gm-Allotypen sind normalerweise subklassenspezifisch und drei verschiedenen Domänen auf dem IgG-Molekül zuzuordnen (Abb. 1, modifiziert nach [1]).

Diese Gm- und Am-Allotypen werden in festen Kombinationen vererbt, den sogenannten Gm-Am-Haplotypen. Jede Rasse weist ihre eigenen, für sie charak-

* Herrn Prof. Dr. med. H. Schweitzer zum 65. Geburtstag gewidmet
Sonderdruckanfragen an: Priv.-Doz. Dr. J. Henke (Adresse siehe oben)

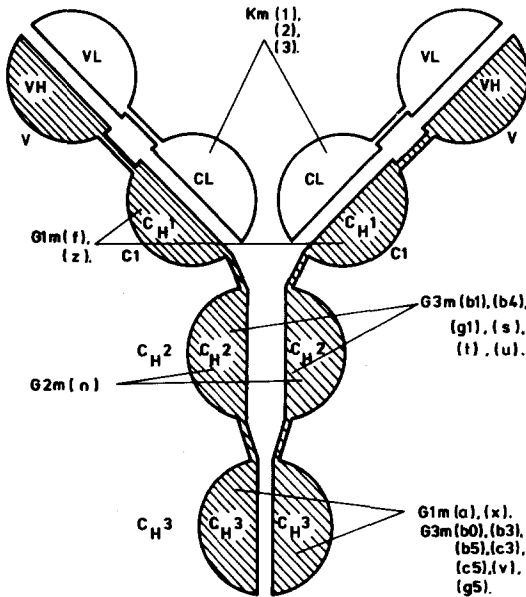


Abb. 1. Schematische Darstellung der Homologie-Regionen des IgG-Moleküls und Lokalisation von Gm/Km-Allotypen

teristischen Gm-Haplotypen auf (Tabelle 1). Bei Europäern werden üblicherweise vier Haplotypen gefunden. Ca. 2% der in populationsgenetischen Studien gefundenen Phänotypen können allerdings nicht mit den für jede Population charakteristischen Haplotypen erklärt werden [1, 8]. Die Entstehung ungewöhnlicher Haplotypen läßt sich zurückführen auf das Resultat von Rekombinationen zwischen üblichen Haplotypen [7, 11]. Das Vorkommen seltener, uncharakteristischer Haplotypen muß daher in der Vaterschaftsbegutachtung bei der Testung der Immunglobulinmerkmale bedacht werden [3].

In dieser Arbeit sollen an Hand einzelner Fälle ungewöhnliche Gm-Haplotypen dargestellt werden. Von ihnen nehmen wir an, daß sie aus den üblichen Haplotypen durch ein Crossing-over – und zwar durch reziproken Austausch zwischen mütterlichen und väterlichen Strängen einer Kopplungsgruppe – oder durch ein illegitimes, das heißt an nicht-homologen Stellen erfolgtes Crossing-over entstanden sein könnten.

Material und Methoden

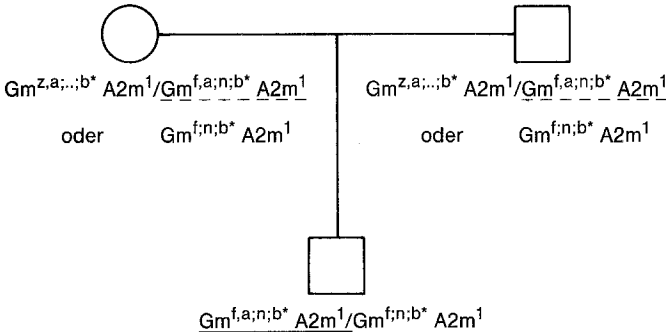
Die Bestimmung der Faktoren G1m(a,x,f) und G3m(b5,g) – nachfolgend bedeutet b* = b0, b1, b3, b4, b5 – wurde routinemäßig in unserem Labor durchgeführt. Ergänzend wurden in Einzelfällen die Faktoren G1m(z) und G3m(b0, b1) bestimmt. Die Untersuchungen erfolgten mit kommerziell erhältlichen Anti-Gm- und Anti-D-Seren im üblichen Agglutinationshemmtest [10]. Weiterführende Untersuchungen der Faktoren G2m(n), G3m(b3, b4, s, t, c3, c5) und der Faktoren A2m(1) und A2m(2) wurden in dankenswerter Weise von Frau Dr. E. van Loghem, Amsterdam durchgeführt.

Tabellé 1. Häufige Gm-Haplotypen der Drei Groß-Rassen modifiziert nach Bargagna und Domenici [1]

Europider Rassenkreis			Mongolider Rassenkreis			Negriider Rassenkreis		
IgG2 Cy2	IgG3 Cy3	IgG1 Cy1	IgG2 Cy2	IgG3 Cy3	IgG1 Cy1	IgG2 Cy2	IgG3 Cy3	IgG1 Cy1
n	b ⁺	f	n	b ⁺	f,a	—	b ⁺	z,a
—	b ⁺	f	—	b0b5b3st	z,a	—	b1b0c3c5	z,a
—	gl	z,a	—	gl	z,a	—	b0b5b3s	z,a
—	gl	z,a,x	—	gl	z,a,x	—	b1b3b0c3b4	z,a

Tabelle 2. Gm-Befunde der Sinti-Familie (Szo. ./ Szo.)

	G1m				G2m										G3m		A2m	
	z	a	x	f	n	g	b0	b1	b3	b4	b5	s	t	c3	c5	1	2	
Kind	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	
Mutter	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	
PV	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	



b* = b0, b1, b3, b4, b5

Abb. 2. Vermutlicher Stammbaum der Sinti-Familie (Szo. ./ Szo.)

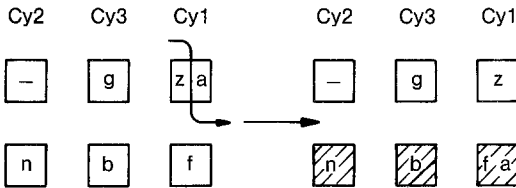


Abb. 3. Gm-Haplotypen mit vermutetem intragenischen Crossing-over (Szo. ./ Szo.)

Darstellung und Diskussion einzelner Fälle

1. Szo. ./ Szo.

In einem Vaterschaftsgutachten, die Probanden waren Sinti, wurde bei dem Kind der ungewöhnliche Phänotyp Gm(-z,a,-x,f,b5,-g) gefunden. Aus der Untersuchung weiterer Gm- und A2m-Allotypen (Tabelle 2) lassen sich die in der Abb. 2 dargestellten Haplotypen ableiten. Es wird offensichtlich, daß in dieser Familie zwei für Europäer ungewöhnliche Haplotypen vorliegen müssen:

a) Die Kindesmutter und der Putativvater besitzen den für Europäer seltenen „negriden“ Haplotyp $Gm^{z,a;...;b*} A2m^1$.

b) Das Kind und zumindest ein Elternteil weisen den ungewöhnlichen Haplotyp $Gm^{a,f;n;b*} A2m^1$ auf.

Dieser letzte Genkomplex wird üblicherweise bei asiatischen Bevölkerungsgruppen gefunden [9]. Der Haplotyp $Gm^{a,f;n;b*}$, der vereinzelt auch bei Hol-

Tabelle 3. Gm-Phänotypen der spanischen Familie (La P. ./ Ne.)

Kind	Gm(z,a,-x,-f,b5,g)
Mutter	Gm(z,a,-x,f,b5,g)
PV	Gm(z,a,-x,f,b5,-g)

Tabelle 4. Erweiterte Gm-Typisierung der spanischen Familie (La P. ./ Ne.)

	G1m				G2m	G3m										A2m	
	z	a	x	f	n	g	b0	b1	b3	b4	b5	s	t	c3	c5	1	2
Kind	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
Mutter	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
PV	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-

Tabelle 5. Mögliche Haplotypen in der spanischen Familie (La P. ./ Ne.)

Kind	1. $\underline{\text{Gm}}^{z,a;n;g} \underline{\text{A2m}}^1 / \text{Gm}^{z,a;...;b^*} \text{A2m}^1$
	2. $\text{Gm}^{z,a;...;g} \text{A2m}^1 / \underline{\text{Gm}}^{z,a;n;b^*} \underline{\text{A2m}}^1$
Mutter	1. $\underline{\text{Gm}}^{z,a;n;g} \underline{\text{A2m}}^1 / \text{Gm}^{f;(n);b^*} \text{A2m}^1$
	2. $\text{Gm}^{z,a;...;g} \text{A2m}^1 / \text{Gm}^{f;n;b^*} \text{A2m}^1$
PV	1. $\text{Gm}^{z,a;...;b^*} \text{A2m}^1 / \text{Gm}^{f;n;b^*} \text{A2m}^1$
	2. $\underline{\text{Gm}}^{z,a;n;b^*} \underline{\text{A2m}}^1 / \text{Gm}^{f;n;b^*} \text{A2m}^1$

ländern [8] und bei Türken [4] gefunden wurde, könnte aber auch durch ein *intragenisches* Crossing-over zwischen den Regionen Fdyl und Fcyl entstanden sein (Abb. 3). Essen-Möller-Wert aus 26 Systemen incl. HLA aber ohne Gm: 99.999%.

2. La P. ./ Ne.

In dem zweiten hier beschriebenen Abstammungsgutachten handelte es sich bei den Probanden um Spanier. Die routinemäßigen Gm-Bestimmungen ergaben zunächst die in Tabelle 3 wiedergegebenen Phänotypen. Sie ließen zunächst bei dem Kind und dem Putativvater das Vorliegen des „negriden“ Haplotypes $\underline{\text{Gm}}^{z,a;...;b^*}$ vermuten. Nach der Untersuchung weiterer Gm- und A2m-Allotypen (Tabelle 4) konnten jedoch die in Tabelle 5 dargestellten Haplotypen abgeleitet werden. Es wird ersichtlich, daß alle drei Probanden den Allotyp G2m(n) besitzen. Daher kann nicht entschieden werden, von welchem Elternteil das Kind einen ungewöhnlichen Haplotyp geerbt hat. Zwei Möglichkeiten können hier diskutiert werden:

a) Das Kind erbte vom Vater den „negriden“ Haplotyp $\underline{\text{Gm}}^{z,a;...;b^*} \text{A2m}^1$. In diesem Fall vererbte die Kindesmutter den seltenen Haplotyp $\underline{\text{Gm}}^{z,a;n;g} \underline{\text{A2m}}^1$. Dieser, für keine Rasse typische Haplotyp wird in geringen Frequenzen bei einigen europäischen Bevölkerungsgruppen gefunden [6, 8].

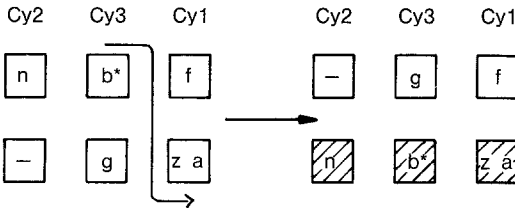
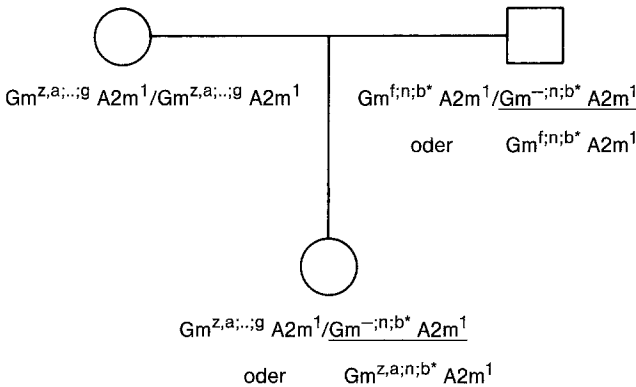


Abb. 4. Haplotypen und vermutetes intergenisches Crossing-over (La P. ./ Ne.)

Tabelle 6. Gm-Phänotypen der deutschen Familie (E. K.)

	G1m				G2m										G3m		A2m	
	z	a	x	f	n	g	b0	b1	b3	b4	b5	s	t	c3	c5	1	2	
Kind	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	
Mutter	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
Vater	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	



b* = b0, b1, b3, b4, b5

Abb. 5. Vermuteter Stammbaum in der Familie K. (E. K)

b) Im zweiten Fall müßte der Putativvater einen sehr ungewöhnlichen Haplotyp vererbt haben. Der Haplotyp $Gm^{z,a;n;b^*} A2m^1$ ist äußerst selten und wurde bisher nur bei Melanesiern und australischen Ureinwohnern der Inseln im Golf von Carpentaria, Nord-Australien [2], sowie mit sehr geringer Frequenz in einer isolierten asiatischen Bevölkerungsgruppe [11] gefunden. Dieser Haplotyp könnte möglicherweise durch ein *intergenisches* Crossing-over aus den üblichen europiden Haplotypen $Gm^{z,a,i,...;g}$ und $Gm^{f;n;b^*}$ entstanden sein (Abb. 4). Essen-Möller-Wert aus 23 Systemen ohne Gm und ohne HLA: 99,99%.

Die zweite in Abb.4 dargestellte Rekombinante $Gm^{f;...;g}$ wurde von van Loghem und Natvig [8] schon beschrieben und auch in unserem Untersuchungsmaterial bereits gefunden.

Die folgenden Fälle 3 und 4 sind Beispiele für ein „illegitimes“ (unequal) Crossing-over. Dieses führt zur Deletion eines Cistrons in einem der Bivalenten

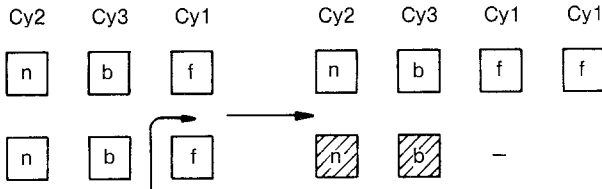


Abb. 6. Vermutete Deletion des IgG1-Cistrons (E. K.)

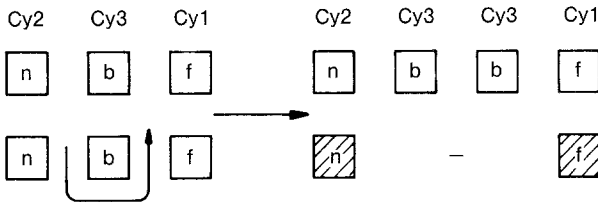


Abb. 7. Vermutete Deletion des IgG3-Cistrons (Fr. ./ Fr.)

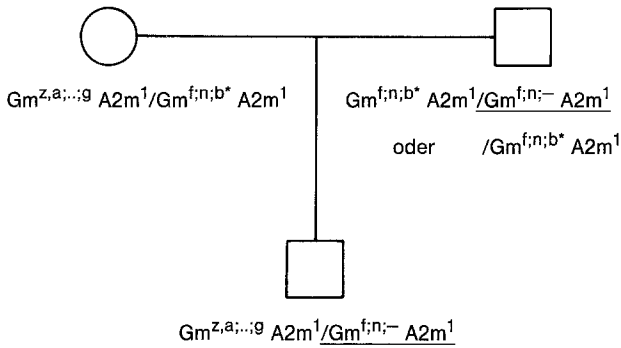
Tabelle 7. Gm-Phänotypen im Fall (Fr. ./ Fr.)

	G1m				G2m G3m										A2m		
	z	a	x	f	n	g	b0	b1	b3	b4	b5	s	t	c3	c5	1	-
Kind	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Mutter	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
PV	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-

und zu einer Duplikation auf dem homologen Chromosom. Eine Deletion oder Duplikation eines y-Cistrons wird häufig übersehen und daher fälschlich als ungewöhnlicher Haplotyp interpretiert, resultierend aus einem inter- oder intracistronischen Crossing-over.

3. E. K.

In diesem Fall wurde bei einer Mitarbeiterin des Instituts der Phänotyp Gm(a,-x,-f,b5,g) bestimmt und zunächst wiederum das Vorliegen des „negriden“ Haplotypes $Gm^{a;-,b^*}$ vermutet. Nach Einbeziehung der Eltern in die Untersuchung und Testung weiterer Gm- und A2m-Allotypen ergaben sich die in Tabelle 6 dargestellten Phänotypen. Die daraus abzuleitenden Haplotypen sind in Abb. 5 wiedergegeben. Es wird ersichtlich, daß die Probandin entweder den Haplotyp $Gm^{z,a;n;b^*} A2m^1$ oder den Haplotyp $Gm^{-;n;b^*} A2m^1$ besitzen muß. Im ersten Fall bestünde für den Vater eine Ausschlußkonstellation, da er die Allotypen G1m(z,a) nicht vererben kann. Aufgrund der Untersuchungen von 28 Blutgruppensystemen einschließlich des HLA-Systems bestand jedoch kein Zweifel an der Vaterschaft. Daher können wir hier annehmen, daß bei der Probandin und ihrem Vater eine Deletion des y1-Cistrons vorliegt (Abb. 6). W aus 28 Systemen mit HLA aber ohne Gm bei nicht-strittiger Abstammung: 99,99%.



$b^* = b_0, b_1, b_3, b_4, b_5$

Abb. 8. Vermuteter Stammbaum im Fall (F. ./ Fr.)

4. Fr. ./ Fr.

Im letzten Beispiel wird die Möglichkeit einer Deletion des $y3$ -Cistrons (Abb. 7) diskutiert. Für die Überlassung dieses Falles danken wir Frau Prof. Dr. I. Oepen. Sie konnte in diesem Vaterschaftsgutachten eine Vaterschaftswahrscheinlichkeit von 99,8% für den Putativvater errechnen. Aus den Gm- und A2m-Phänotypen der Beteiligten (Tabelle 7) wird ersichtlich, daß das Kind einen ungewöhnlichen Haplotyp besitzen muß (Abb. 8). Unter der Voraussetzung, daß die Kindesmutter dem Kind den europäischen Haplotyp $Gm^{z,a;...;g} A2m^1$ vererbt hat, könnte der zweite Haplotyp des Kindes $Gm^{f;n;-} A2m^1$ sein. In diesem Fall läge eine Deletion des $y3$ -Cistrons vor und der Putativvater wäre nicht ausgeschlossen. Obwohl zunächst weitere Familienmitglieder in die Gm-A2m-Untersuchungen einbezogen werden müssen, ist hier das Vorliegen einer Deletion aufgrund des hohen W-Wertes für die Vaterschaft des Putativvaters anzunehmen.

Literatur

1. Bargagna M, Domenici R (1980) Genetic markers of human immunoglobulins in forensic medicine. Biotest, Frankfurt/M.
2. Curtain CC, Loghem E van, Fudenberg HH, Tindale NB, Simmons RT, Doherty RL, Vos G (1972) Distribution of the immunoglobulin markers at the IgG1, IgG2, IgG3, IgA2 and K-chain loci in Australian aborigines: Comparison with New Guinea populations. Am J Hum Genet 24 : 145-155
3. Henke J, Basler M, Loghem E van, Lange G de (1981) Über ungewöhnliche Gm-Phänotypen. Festschrift zum 60. Geburtstag von O Prokop. Fresenius, Bad Homburg
4. Henke J, Basler M, Loghem E van, Lange G de, Baur MP, Rahmel S (1983) Immunoglobulinmerkmale (Gm-System) bei in Westdeutschland lebenden Türken. Ärztl Lab 29 : 138-141
5. Kunkel HG, Smith WK, Joslin FG, Natvig JB, Litwin SD (1969) Genetic marker of the A2 subgroup of y A immunoglobulins. Nature 223 : 1247-1248
6. Lefranc G, Rivat L, Serre J-L, Lalouel J-M, Pison G, Loiselet J, Ropartz C, Lange G de, Loghem E van (1978) Common and uncommon immunoglobulin haplotypes among Lebanese communities. Hum Genet 41 : 197-209
7. Loghem E van, Martensson L (1967) Genetic (Gm) determinants of the y -C (vi) subclass of human IgG immunoglobulins. Vox Sang 13 : 369-392

8. Loghem E van, Natvig JB (1970) Uncommon Gm gene complexes. *Vox Sang* 18 : 421-434
9. Loghem E van, Wang AL, Shuster J (1973) A new genetic marker of human immunoglobulins determined by an allele at the α 2-locus. *Vox Sang* 24 : 481-488
10. Prokop O, Göhler W (1976) Die menschlichen Blutgruppen. Gustav Fischer, Stuttgart
11. Schanfield MS, Alexeyeva TE, Crawford MH (1980) Studies of the immunoglobulin allotypes of Asiatic populations. VIII. Immunoglobulin allotypes among Tuvinians of the USSR. *Hum Hered* 30 : 343-349
12. Natvig JB, Kunkel HG, Gedde-Dahl T (1967) Genetic studies of the heavy chain subgroups of YG globulin. Recombination between the closely linked cistrons. In: Killander (ed) *IIIrd Nobel Symposium, Gamma globulins*. Almquist and Wiksell, Stockholm, pp 313-328
13. Vyas GN, Fudenberg, HH (1969) Am(1), The first genetic marker of human immunoglobulin A. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 64 : 1211-1216

Eingegangen am 14. Oktober 1983