

Beweis für die Existenz eines „neuen“ Gc-Gens, aufgedeckt durch eine anscheinend inkompatible Mutter-Kind-Paarung: Mutter Gc 1-1, Kind Gc 2-2

O. PROKOP und A. RACKWITZ

Institut für gerichtliche Medizin der Humboldt-Universität zu Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. O. PROKOP)

Ein gegangen am 16. März 1967

Im Rahmen unserer Routineuntersuchungen bei Paternitätsstreitfällen haben wir bisher (Stand März 1966), abgesehen von dem von uns veröffentlichten Material gesicherter Familien, insgesamt 2785 Mutter-Kind-Paare auf den Gc-Typ untersucht, ohne auch nur ein Paar aufzufinden, das dem anerkannten genetischen Modell zweier kodominanter alleler Gene [16] widerspricht. Im Rahmen der Untersuchung eines Paternitätsstreitfalles fanden wir nun die Paarung Mutter Gc 1-1, Kind Gc 2-2 (in der Sippentafel Nr. 5 und Nr. 6). Die Typen waren allem Anschein nach vollständig klar und unzweifelhaft, wie die nachstehende Abb. 1 zeigt.

Da die untersuchten Seren frisch waren, kann keine „Transformierung“ durch enzymatische Degradation (NERSTRÖM, 1964) [10] in Frage kommen. Die Testung erfolgte in der bei uns und anderen bewährten Methode, wie wir sie auch an anderer Stelle (PROKOP und UHLENBRUCK, 1966) [11] dargestellt haben. Als Antiserum wurde ein absorbiertes Antimenschimmunserum vom Pferd (Absorptionsvorschrift s. BUND-SCHUH und KRAUSE, 1965) [7], das gute und deutliche Gc-Präcipitate ergibt, verwendet.

Bekanntlich sind in den letzten Jahren einige Sondertypen beschrieben worden, die jedoch, wie wir später zeigen werden, bei näherem Zusehen nicht ursächlich für unsere Befunde sein können. Bereits 1962 hat HIRSCHFELD [8] auf seltene Gc-Typen hingewiesen. Wir erwähnen sie und fügen weitere, inzwischen bekannt gewordene, hinzu.

- Ge X-X Elektrophoretische Position zwischen Gc 1-1 und Gc 2-2, aber nicht der lange (oft gedoppelte) Gc 2-1-Bogen.
- Ge Y-Y Vermutet, aber noch nicht gefunden: schneller als Gc 1-1.
- Ge 1-X Etwas größerer Bogen als Ge 1-1, diesem aber nach HIRSCHFELDS Darstellung sehr ähnlich [7]. Peak etwas katodisch verschoben oder zwei Peaks eines symmetrischen Präcipitats, dabei der schnellere in der gewöhnlichen Gc 1-1-Region, der langsamere in der intermediären α_2 -Region (der Typ kann unter Umständen Ge 2-1 vortäuschen) [2].

Ge 1-Y Etwas größerer Bogen als Ge 1-1, diesem aber nach HIRSCHFELDS Darstellung sehr ähnlich [7]. Kann aber auch zwei Peaks haben, davon der

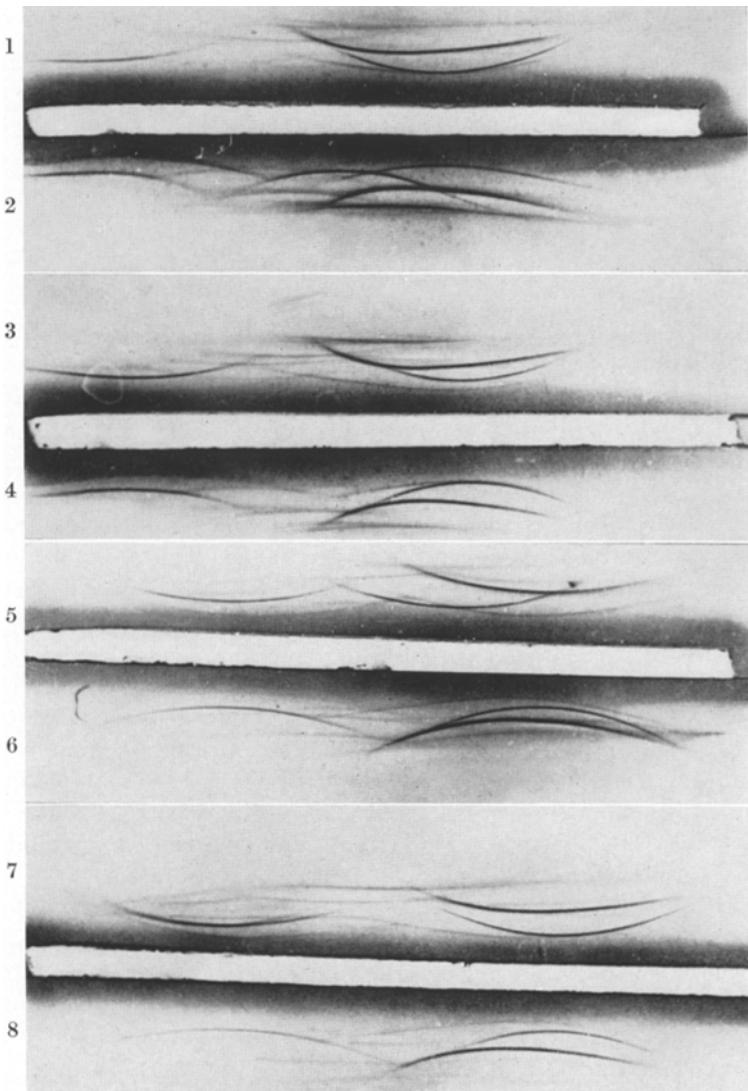


Abb. 1 zeigt Auf trennung 1: gewöhnlicher Ge 2-2-Typ; 2: Sippenmitglied Nr. 5: Ge 1-1; 3: Sippenmitglied Nr. 6: Ge 2-2; 4: weitere Vergleichsprobe: Ge 2-2; 5: Kontrolle Sippenmitglied Nr. 5: Ge 1-1; 6: Kontrolle Sippenmitglied Nr. 6: Ge 2-2; 7: Vergleichsprobe: Ge 2-2; 8: erneute Kontrolle Sippenmitglied Nr. 6: Ge 2-2; Die Auf trennungen 1—4 und 5—8 liefern jeweils auf derselben Platte, also sind 1—4 und 5—8 untereinander vergleichbar

- langsamere in der gewöhnlichen Gc 1-1-Region. Dazu ein anodischer schnellerer; (im Serum afrikanischer Neger).
- Gc 1-1 A Das Gc 1 A-Produkt wird durch ein Gen Gc^1A bewirkt. Früher hieß das Produkt Gc Chip und der Phänotyp Gc Chip-1 [4]. A bedeutet „anodisch“. Nach REINSKOU bewirkt *ein Gc¹-Gen* (sichtbar bei weiter Auftrennung) zwei Gc 1-Abschnitte (Doppelpeak). Das Chippewa-Gen bewirkt nur den anodischen Peak des 1-1-Proteins.
- Gc 1-1 C Das Gc 1 C-Produkt wird durch ein Gen Gc^1C bewirkt. Früher hieß das Produkt Gc (norw.) und der Phänotyp Gc (Norw.)-1. Mischt man im Verhältnis eins zu eins Gc 1-1 A und Gc 1-1 C, so entsteht ein normaler Gc 1-1-Typ [14].
- Gc 2-1 A bzw. Gc 2-1 C Entsprechend den beiden oben erwähnten Typen abzuleiten.
- Gc Ab-Ab Das Gc-Aborigine [4, 9] hat die Wanderungsgeschwindigkeit eines α_1 -Globulins und wandert „relativ noch schneller als die Variante Gc Chip“ (Gc 1 A). In der Acrylamidgelektrophorese sind die Abproteinhaltigen Gc-Typen gut darzustellen [9]. Durch Mischung eines Serums vom Typ Ab-Ab mit einem regulären Gc 1-1 entsteht der Typ Gc Ab-1 und durch Mischung mit Gc 2-2 der Typ Ab-2 (CLEVE, 1965) [4].
- Gc 1-Z Gc 2-Z Das Gc Z-Protein ist ein besonders langsam wanderndes Gc-Protein. Besonders der Typ Gc 1-Z ist leicht durch den charakteristisch liegenden Doppelbogen nicht zu übersehen. Annahme eines neuen Gens Gc^z dürfte gerechtfertigt sein. Kann von einem erfahrenen Untersucher nicht übersehen werden [15, 5].

Die einfachste Erklärung für unsere Befunde könnte die Annahme eines *stummen Gens*, Gc^0 , sein, das etwa analog zu Hp^0 wirkt, also in der Paarung Gc^1/Gc^0 den Typ Gc 1-1 und in der Paarung Gc^2/Gc^0 den Typ Gc 2-2 vortäuscht. Diese einfachste Erklärung für die auch bei der nachstehend erläuterten Sippenuntersuchung erhobenen Befunde, bei der noch zwei weitere inkompatible Paarungen auftraten (Sippenmitglieder Nr. 3 zu Nr. 5 und Nr. 3 zu Nr. 8), könnte durchaus befriedigen. Wir geben nachstehend eine Sippentafel, welche die Gc-Befunde enthält, und im folgenden tabellarisch (Tabelle 1) die Blutgruppenbefunde, welche zeigen, daß kein Anhaltspunkt für eine Kindsvertauschung oder Illegitimität gegeben ist. Eine Kindsvertauschung konnte auch durch anthropologische Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Es war nun zu prüfen, ob im vorliegenden Fall ein Gc-Sondertyp vorliegen könnte. Die Möglichkeiten sollen diskutiert werden:

Gc Z hätte man besonders leicht erkannt. Der Typ ist den Autoren bekannt, da sie Gelegenheit hatten, selbst einmal Proben für einen anderen Untersucher zu kontrollieren. Hätte die Mutter Gc 1-1 A, so hätte das Kind statt des eindeutigen Gc 2-2 einen Doppelbogen haben müssen, der sich im Gc 2-1-Bereich ausstreckt und mit ihm verwechselt werden könnte (vgl. REINSKOUS Arbeit sowie KITCHIN und BEARN, 1966). Die

Familie K

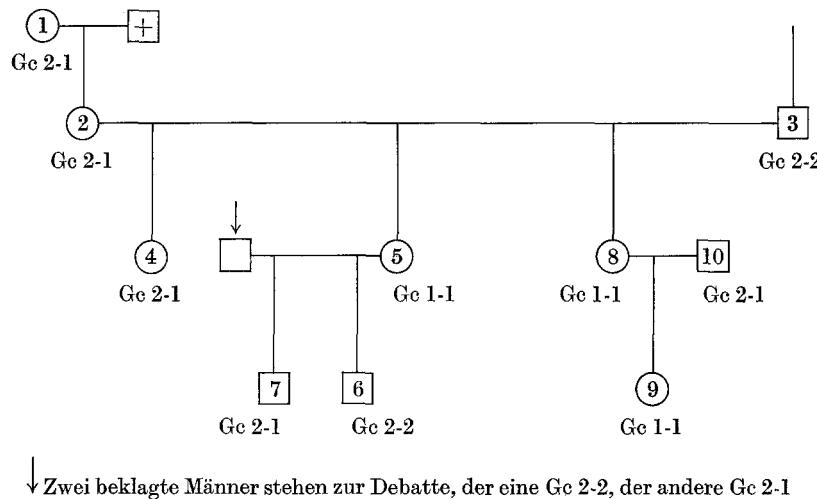


Abb. 2. Sippentafel der Familie K

Tabelle 1. Die in der Sippe erhobenen Blutgruppenbefunde

Sippen- mit- glied	AB0	MNS	P	Rh	Kell	Hp	Gm	Inv(l)	Gc	Saure Phos- pha- tase
1	B	MNs	P _{st}	rr	—	2-1	a+x-f+	—	2-1	B Se
2	A ₂ B	MNs	P _{st}	rr	—	2-2	a-x-f+	+	2-1	B Se
3	A ₁	Ns	P _{st}	rr	—	2-2	a+x-f+	—	2-2	AB Se
4	B	MNs	P _{st}	rr	—	2-2	a+x-f+	+	2-1	AB Se
5	A ₂	MNs	P _{st}	rr	—	2-2	a+x-f+	—	1-1	AB Se
6	0	Ns	P _{st}	rr	—	2-2	a-x-f+	—	2-2	B Se
7	0	MS	P _{st}	rr	—	2-1	a+x-f+	—	2-1	A Se
8	A ₁ B	MNs	P _{st}	rr	—	2-2	a+x-f+	+	1-1	B Se
9	B	MNs	P _{st}	rr	—	2-1	a+x-f+	+	1-1	AB Se
10	0	MNs	P _{st}	rr	—	2-1	a-x-f+	+	2-1	A Se

Mutter könnte noch theoretisch Ab-1 haben, dann aber müßte das Kind entweder einen regulären 2-1-Typ haben oder Gc Ab-2. Dieser aber ist leicht zu erkennen (vgl. KITCHIN und BEARN, 1966). Die Mutter könnte theoretisch noch Gc 1-1C haben. Das Kind sollte dann Gc 2-1C oder Gc 2-1 haben. Beide aber wären nicht mit Gc 2-2 zu verwechseln.

Im Hinblick darauf, daß unsere Sippenmitglieder Nr. 3 und Nr. 6 sich zweifelsfrei als Gc 2-2 und Nr. 5 und Nr. 8 als Gc 1-1 präsentierten,

sollte es möglich sein, durch Mischungen im Verhältnis 1:1 entsprechende Typen herzustellen. Die Tabelle 2 zeigt das Ergebnis.

Gleiche Mischungen wurden auch bei Auftrennung über eine Strecke von 7 cm untersucht. Desgleichen wurden die unvermischten Seren über diese Strecke aufgetrennt, ohne daß — von kleinen methodisch bedingten Unterschieden abgesehen — grob faßbare Abweichungen zu beobachten waren. Man hatte den Eindruck, daß bei den Mischungen zu Gc 2-1, welche Serum der Sippenmitglieder Nr. 3 oder Nr. 6 enthielten, der katodische Anteil ein wenig verkürzt war, doch zeigen die Peaks der Auftrennungen von Nr. 3 und Nr. 6 gegenüber vergleichsweise herangezogenen Gc 2-2-Typen die gleiche Front, so daß nur kleine quantitative Unterschiede die Ursache sein können.

Wir verzichten auf die Wiedergabe weiterer Photogramme der Mischungsergebnisse und der Auftrennungen über eine Strecke von 7 cm, die besonders deutlich zeigt, daß in der Tat Nr. 5 und Nr. 8 eindeutige Gc 1-1- und Nr. 3 und Nr. 6 eindeutige Gc 2-2-Typen sind. Lediglich vier instruktive Trennungen sollen die Nr. 5 und Nr. 6 mit zwei Vergleichsproben zeigen (Abb. 3).

Im Hinblick auf die eventuelle Kindsvertauschung wurden weitere Prüfungen vorgenommen.

Die Untersuchung der 26jährigen Mutter (Nr. 5 unserer Sippentafel) ergibt, daß sie klinisch gesund ist. Dasselbe gilt auch für ihr Kind (Nr. 6), das zum Zeitpunkt der Untersuchungen durch unsere Arbeitsgruppe nahezu 1 Jahr alt war. Es wurde in einer Landesfrauenklinik, die nebenher auch die Funktion einer Universitätsklinik erhalten hat, geboren. Blutübertragungen fehlen sowohl in der Anamnese der Mutter als auch des Kindes. Das Kind wurde unmittelbar nach der Geburt mit einem Bändchen gekennzeichnet. Es war aus zeitlichen und räumlichen Gründen eine Verwechslung mit einem anderen Kind ausgeschlossen. In der Familie fanden eingehende Untersuchungen und Befragungen statt. Dabei wurde lediglich eingeräumt, daß die Tochter (Nr. 4 unserer Sippe) eventuell einen anderen Vater haben könnte¹. Die Zusammengehörigkeit des Mutter-Kind-Paars Nr. 5/Nr. 6 aber zu erweisen, machte keine Schwierigkeit. Die Mutter-Kind-Ähnlichkeit war so frappierend, daß jeder Zweifel einer eventuellen Nichtzusammengehörigkeit ausgeschlossen

Tabelle 2
Ergebnis von Serummischungen (1:1)

Mischung	ergibt
Nr. 5 + Nr. 6	Gc 2-1
Nr. 5 + bekannt. Gc 2-2	Gc 2-1
Nr. 6 + Nr. 8	Gc 2-1
Nr. 6 + bekannt. Gc 1-1	Gc 2-1
Nr. 3 + Nr. 8	Gc 2-1

¹ Das ist sehr wahrscheinlich (vgl. die MN-Befunde der Sippenmitglieder Nr. 2, 3, 4, 5 und 8).

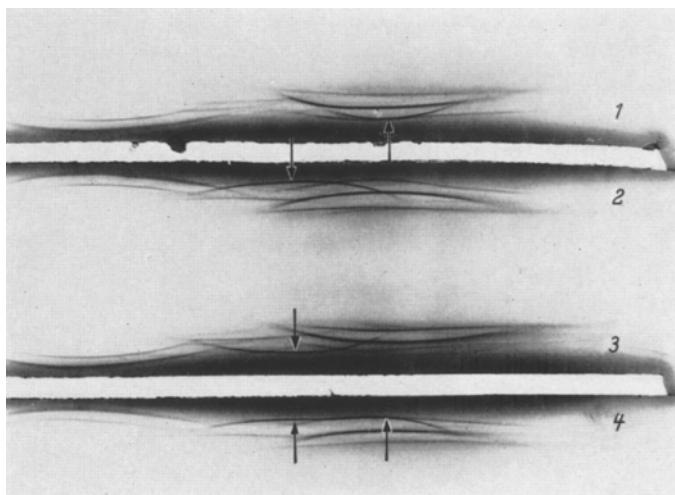


Abb. 3. Auf trennung über eine Strecke von 7 cm. Von oben nach unten: 1 Kind (Nr. 6); 2 Mutter von Nr. 6 (Sippentafel Nr. 5); 3 Vergleichss serum Gc 1-1; 4 Vergleichss serum Gc 2-1

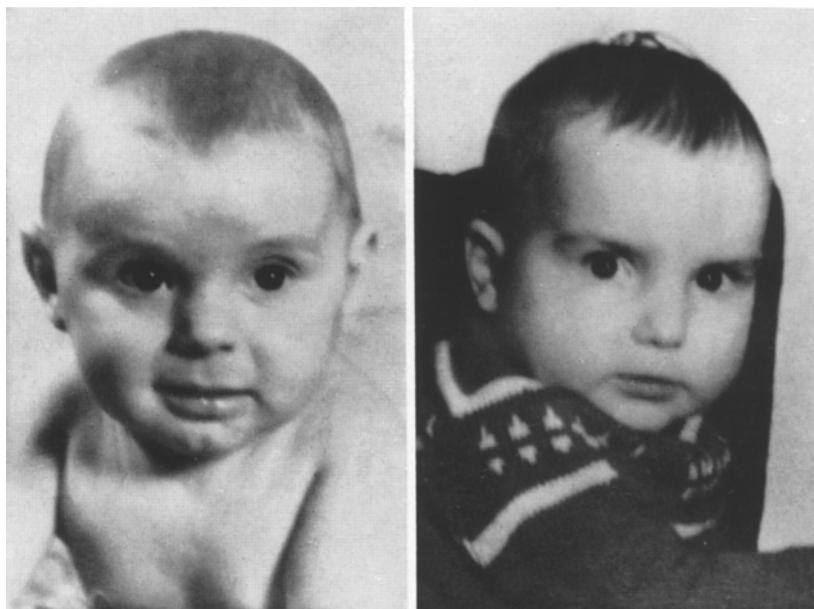


Abb. 4. Links: Vergleichskinderbild der Mutter (Sippentafel Nr. 5); rechts: mit einem Bild ihres Kindes (Sippentafel Nr. 6)

werden konnte. Auch die anthropologische Ähnlichkeit von Nr. 7 zu Nr. 6 war außergewöhnlich groß.

Zur Frage der physiognomischen Ähnlichkeit geben wir in Abb. 4 Bilder, welche das Kind Nr. 6, auf das es in unserem Fall ankommt, mit einem Kinderbild der Mutter Nr. 5 vergleichen lassen.

Zusammenfassung

In einer Familie wurden drei im Gc-System durch entgegengesetzte Homozygotie inkompatible Paarungen festgestellt, die nach allen bisherigen Untersuchungen nicht durch Illegitimität oder Kindesvertauschung erklärt werden konnten. Ein abweichender Gc-Typ konnte bei den Trägern nicht ermittelt werden. Die Annahme eines *stummen Gens* Gc^0 dürfte gerechtfertigt sein. Der vorliegende Fall trat als Einzelfall nach Untersuchung von 2785 Mutter-Kind-Paaren auf.

Summary

In one family three parent-child pairs were observed which were incompatible in the Gc system because of opposed homozygotism. Following all investigations made hitherto this could not be explained by illegitimacy or an exchange of children. A special Gc type was not to be observed in the carriers. It would be justified to suggest a *silent gene* Gc^0 . The case encountered occurred as an isolated one after examining 2,785 mother-child pairs.

Literatur

- [1] BUNDSCHEU, G., u. U. KRAUSE: Eine Absorptionsmethode zur Herstellung weitgehend spezifischer Anti-Gc-Seren. *Z. klin. Chem.* **3**, 5, 160 (1965).
- [2] CLEVE, H.: Die gruppenspezifischen Komponenten des menschlichen Serums. Theoretische und klinische Medizin in Einzeldarstellungen, Bd. 25. Heidelberg: Dr. Alfred Hüthig 1965.
- [3] —, and A. G. BEARN: The group specific component of serum; genetic and chemical considerations. *Progr. med. Genet.* **2**, 64 (1962).
- [4] — R. D. KIRK, W. C. PARKER, A. G. BEARN, L. E. SCHACHT, H. KLEINMANN, and W. R. HORSFALL: Two genetic variants of the group-specific component of human serum: Gc chippewa and Gc aborigine. *Amer. J. hum. Genet.* **15**, 368 (1963).
- [5] — M. KRÜPE u. A. ENSGRABER: Zur Vererbung der Gc-Variante Gc^Z . Bericht über eine weitere Familie. *Humangenetik* **3**, 46 (1966).
- [6] HIRSCHFELD, J.: Immunoelectrophoresis — procedure and application to the study of group-specific variations in sera. *Science Tools* **7**, 18 (1960).
- [7] — The Gc-system. Immuno-electrophoretic studies of normal human sera with special reference to a new genetically determined serum system (Gc). *Progr. Allergy* **6**, 1 (1962).
- [8] — The use of immunoelectrophoresis in the analysis of normal sera and in studies of the inheritance of certain serum proteins. *Science Tools* **8**, 17 (1961).

- [9] KITCHIN, F. D., and A. G. BEARN: The electrophoretic patterns of normal and variant phenotypes of the group specific (Gc) components in human serum. Amer. J. hum. Genet. **18**, 2, 201 (1966).
- [10] NERSTRÖM, B.: On the transformation of Gc into an alpha-1-globulin by disintegrated blood cells and proteolytic enzymes. Acta path. microbiol. scand. **60**, 540 (1964).
- [11] PROKOP, O., u. G. UHLENBRUCK: Lehrbuch der menschlichen Blut- und Serumgruppen, 2. Aufl. Leipzig 1966.
- [12] REINSKOU, T.: A heterogeneity of the fast moving component of the Gc system. Acta path. microbiol. scand. **59**, 526 (1963).
- [13] — Application of the Gc system in 1338 paternity cases. Vox Sang. (Basel) **11**, 59 (1966).
- [14] — A new variant in the Gc system. Acta genet. (Basel) **15**, 248 (1965).
- [15] HENNIG, W., and H. H. HOPPE: A new allele in the Gc-system: Gc^2 . Vox Sang. (Basel) **10**, 214 (1965).
- [16] HIRSCHFELD, J., B. JONSSON and M. RASMUSON: Inheritance of a new group-specific system demonstrated in normal human sera by means of an immuno-electrophoretic technique. Nature **185**, 4717, 931 (1960).

Prof. Dr. O. PROKOP
Direktor des Instituts für gerichtliche Medizin
der Humboldt-Universität
X 104 Berlin, Hannoversche Straße 6