D

Deletion

J. Arnemann

Abteilung Molekulargenetik, Labor Dr. Wisplinghoff, Köln, Deutschland

Synonym(e) Del

Englischer Begriff deletion

Definition Eine Deletion beschreibt eine genetische Mutation, bei der einzelne Nukleotide, DNA-Sequenzabschnitte oder auch ganze Chromosomenfragmente verloren gegangen sind.

Beschreibung Man unterscheidet zwischen angeborenen, konstitutiven Deletionen und somatischen Deletionen, die meist bei Tumorerkrankungen nachzuweisen sind.

Bei den konstitutiven Deletionen erfolgt das eigentliche Mutationsereignis während der Meiose aufgrund eines fehlerhaften Crossing-overs oder einer fehlerhaften Chromosomensegregation (Non-Disjunction). Bei Deletionen somatischen Ursprungs liegt die Ursache meist in einem gestörten DNA-Reparatursystem und gestörter Replikation.

Die funktionellen Auswirkungen einer Deletion sind meist abhängig von deren Größe. Bei chromosomalen Deletionen unterscheidet man zwischen terminalen Deletionen, die den Telomerbereich und damit das Ende eines Chromosomenarms betreffen, und den interstitiellen chromosomalen Deletionen, wo innerhalb eines Chromosomenarms oder einer zytogenetisch definierten Bande mehrere Megabasen (Mb) DNA verloren gegangen sind. Diese großen Verluste umfassen mehrere bis zahlreiche Gene und bedingen meist klinisch variable Syndromerkrankungen, die dann im Kindesalter auffällig werden.

Etwas anders sieht es bei den intragenischen Deletionen aus, bei denen innerhalb einer kodierenden Sequenz einzelne

Basen, Triplets oder Exone verloren gehen, die unmittelbare Auswirkungen auf die Expression eines einzelnen Gens haben. So wird z. B. durch den Verlust einer Base, den Verlust einer nicht durch 3 teilbaren Anzahl an Basen oder auch eines oder mehrere Exone der offene Leserahmen verschoben und das resultierende Protein meist durch ein vorzeitiges Stopp-Codon stark verkürzt oder mit einer Nonsense-Aminosäuresequenz versehen, was zu einer monogenen Erkrankung mit einem funktionellen Komplettausfall des Proteins oder sehr stark eingeschränkter Funktion führt. Auch der Ausfall von einzelnen Triplets bzw. einer Aminosäure kann beim Protein zu einem Funktionsausfall führen, wie beispielsweise bei der sehr häufigen Mutation deltaF508 (Deletion Phenylalanin 508) im CFTR-Gen für Mukoviszidose.

Ein Sonderfall sind die sog. Indels, bei denen kleinere Deletionen aufgefüllt werden mit zusätzlichen Insertionen von Basenpaaren, die oftmals nur schwer nachweisbar sind.

Viele Deletionen, insbesondere wenn sie intergenisch auftreten, sind mit keinem klinisch auffälligen Phänotyp verbunden und werden daher als Polymorphismen eingestuft und als „copy number variations“ (CNVs) bezeichnet.

Für den molekularen Nachweis von Deletionen stehen unterschiedliche Techniken zur Verfügung, wie z. B. Sequenzierung für kleine Sequenzdeletionen oder Indels, ► [MLPA](#)-Analyse zur Detektion intragenischer Deletionen von Exonen, ► [Array-CGH](#) zum Nachweis intergenischer Deletionen im Bereich von mehr als 50 kb Länge (bis >10 Mb), molekulare Zytogenetik (► [Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung \(FISH\)](#)) zum Nachweis von chromosomalen Deletionen oder Mikrodeletionen oder klassische ► [Chromosomenanalyse](#).

Literatur

- Hjelm et al (2010) A simple method to confirm and size deletion, duplication, and insertion mutations detected by sequence analysis. *J Mol Diagn* 12:607–610
- Strachan T, Read AP (2005) *Molekulare Humangenetik*. Elsevier GmbH, München