

## **Fachinformation**

**aus dem Ausschuss für Genetik und  
Labortierzucht**

# **Einführung in die Nomenklatur der Gene, Mutationen und Transgene von Maus und Ratte**

**Stand: 21. September 2018**

**Autoren:**

**Jutta Davidson, Sulzfeld**

**Dirk Wedekind, Hannover**

**Johannes Schenkel, Heidelberg**

## Inhalt

Einleitung .....	3
Labor Codes.....	3
Nomenklatur von Gensymbolen und Gennamen .....	4
Nomenklatur für Namen und Symbole von Allelen.....	4
Nomenklatur spontaner Mutationen.....	5
Nomenklatur gentechnisch erzeugter Mutanten.....	6
Nomenklatur transgener Inserts .....	6
Nomenklatur gezielter (targeted) Mutationen.....	8
Nomenklatur von konditionalen Modellen, mit Rekombinase Systemen, wie cre-loxP oder FLP-FRT .....	9
Nomenklatur Endonuklease-induzierter Mutationen .....	10
Nomenklatur von „Gene Trap“-Mutationen .....	11
Nomenklatur für gezielte Mutationen in „High-Throughput“-Verfahren generierten gentechnisch veränderten Mäusen.....	11
Doppel- und Mehrfachmutanten .....	12
Unübliche Bezeichnungen.....	13
Gene-ID.....	13
Synonyme .....	13

## Haftungsausschluss

Die Benutzung der Hefte (Veröffentlichungen) und Stellungnahmen der GV SOLAS und die Umsetzung der darin enthaltenen Informationen erfolgt ausdrücklich auf eigenes Risiko. Die GVSOLAS

und auch die Autoren können für etwaige Unfälle und Schäden jeder Art, die sich durch die Nutzung der Veröffentlichung ergeben (z.B. aufgrund fehlender Sicherheitshinweise), aus keinem Rechtsgrund eine Haftung übernehmen. Haftungsansprüche gegen die GV SOLAS und die Autoren für Schäden materieller oder ideeller Art, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und/oder unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen. Rechts- und Schadenersatzansprüche sind daher ausgeschlossen.

Das Werk inklusive aller Inhalte wurde unter größter Sorgfalt erarbeitet. Die GV SOLAS und die Autoren übernehmen jedoch keine Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen. Druckfehler und Falschinformationen können nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die GV SOLAS und die Autoren übernehmen keine Haftung für die Aktualität, Richtigkeit und Vollständigkeit der Inhalte des Buches, ebenso nicht für Druckfehler. Es kann keine juristische Verantwortung sowie Haftung in irgendeiner Form für fehlerhafte Angaben und daraus entstandenen Folgen von der GV SOLAS und den Autoren übernommen werden. Für die Inhalte von den in diesen Veröffentlichungen abgedruckten Internetseiten sind ausschließlich die Betreiber der jeweiligen Internetseiten verantwortlich. Die GV SOLAS und die Autoren haben keinen Einfluss auf Gestaltung und Inhalte fremder Internetseiten. Die GV SOLAS und die Autoren distanzieren sich daher von allen fremden Inhalten. V.i.S.d.P. der Vorstand der GV SOLAS.

## Einleitung

Zur exakten Identifizierung von Tierstämmen und Mutanten wurden in der Vergangenheit Nomenklaturregeln entwickelt. Diese Nomenklaturregeln sind zwar grundsätzlich für alle verwendeten Labortierarten wünschenswert, aber bislang nur für Maus und Ratte klar definiert.

Insgesamt sind die Nomenklaturregeln sehr umfangreich. Es gibt insgesamt vier „Regelwerke“, die für die Nomenklatur von Maus und Ratte gelten:

1. Regeln für die Nomenklatur von Maus- und Rattenstämmen
2. Regeln für Gene, genetische Marker, Allele und Mutationen in Maus und Ratte
3. Regeln für die Nomenklatur chromosomaler Aberrationen
4. Regeln für die Nomenklatur mutanter Allele, die in embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) durch das International *knock-out* Mouse Consortium (IKMC) generiert wurden

In dieser Publikation sollen die wichtigsten Regeln aus den **Regelwerken 2 und 4** erklärt werden, da die Vielzahl von mutanten Maus und Rattenstämmen besonders durch den Einsatz von Methoden zur gentechnischen Veränderung des Genoms stark zugenommen hat.

Dabei werden nicht alle Einzelregeln umfassend behandelt, sondern die Regeln aufgeführt, die die meisten Nutzer anwenden müssen. Für die praktische Darstellung werden diese an bestimmten Stellen in verkürzter Form erklärt. Ausführliche Erklärungen sind online abrufbar in der Mouse Genome Informatics (MGI) Datenbank unter [www.informatics.jax.org](http://www.informatics.jax.org).

### Allgemeine Hinweise

Um Missverständnissen vorzubeugen, wird darauf hingewiesen, dass sich diese Publikation auf die Nomenklatur der Maus- und Rattengene und deren Mutationen beschränkt und nicht die Nomenklatur der gebildeten Proteine beinhaltet.

Die Groß- und Kleinschreibung bei Gen-Abkürzungen hilft, Maus und Rattengene von Genabkürzungen anderer Spezies abzugrenzen. Abkürzungen von Maus- und Rattengenen beginnen mit einem Großbuchstaben gefolgt von kleinen Buchstaben, während die Genabkürzungen anderer Spezies vollständig mit Großbuchstaben, z. B. Mensch, oder vollständig mit Kleinbuchstaben, z. B. Bakterien, abgekürzt werden.

Die synthetisierten Proteine werden auch bei Maus und Ratte nur mit Großbuchstaben abgekürzt.

## Labor Codes

Ein wichtiger Bestandteil der Nomenklaturregeln ist der Laborcode („LabCode“), der bestimmte Personen, Arbeitsgruppen, Labore, Institute oder andere Einrichtungen eindeutig identifiziert.

Laborcodes bestehen in der Regel aus 3-4 Buchstaben, wobei der Laborcode mit einem Großbuchstaben beginnt, dem Kleinbuchstaben folgen.

## Beispiele

J The Jackson Laboratory

Unc University of North Carolina

Mpin Max Planck Institute for Neurobiology

Laborcodes können beim Institute for Laboratory Animal Research (ILAR) in Washington DC abgefragt und beantragt werden (<http://dels.nas.edu/global/ilar/Lab-Codes>).

## Nomenklatur von Gensymbolen und Gennamen

### Gen:

Ein Gen ist eine funktionelle Einheit, die typischerweise für ein Protein oder eine RNA kodiert, deren Vererbung experimentell verfolgt werden kann.

Die wichtigsten Regeln besagen, dass ein Gensymbol

- aus drei bis fünf Zeichen bestehen soll
- nur lateinische Buchstaben und/oder arabische Zahlen beinhaltet
- mit einem Großbuchstaben beginnt, gefolgt von Kleinbuchstaben (bei Nagern)
- keine Gewebespezifizierung oder Molekulargewichte beinhaltet
- in Publikationen kursiv geschrieben wird

Hinweis: In vielen Datenbanken gehen Kursivschrift sowie die Hochstellung verloren.

### Beispiele:

*Plaur* urokinase plasminoge activator receptor

*Lep* Leptin

*Lepr* Leptin Rezeptor

Bei gezielten Mutanten werden häufig auch Gene anderer Spezies eingefügt. Die wichtigsten Datenbanken für Gene sind:

- Maus: [Informatics.jax.org](http://informatics.jax.org)
- Mensch (groß geschrieben): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- Bakterien (klein geschrieben): <http://bacteria.ensembl.org/index.html>
- Ratte: <http://rgd.mcw.edu/>
- Kaninchen: [http://www.ensembl.org/Oryctolagus\\_cuniculus/Info/Index](http://www.ensembl.org/Oryctolagus_cuniculus/Info/Index)
- Vertebraten: <http://vega.sanger.ac.uk/index.html>
- Hühner: [http://www.ensembl.org/Gallus\\_gallus/Info/Index](http://www.ensembl.org/Gallus_gallus/Info/Index)
- mi-RNA: [www.mirbase.org](http://www.mirbase.org)

## Nomenklatur für Namen und Symbole von Allelen

### Allel:

Die zwei homologen Gene der männlichen und weiblichen Autosomen werden jeweils als Allel bezeichnet. Ein einzelnes Chromosom kann nur jeweils ein Allel tragen (Ausnahmen: Deletionen, Duplikationen). Von autosomalen Genen existieren zwei Allele (Ausnahme: Trisomien).

Um den Zygotiegrad von Allelen zu bezeichnen, kommen folgende Begriffe zur Anwendung:

Beide Allele identisch = homozygot (homo = gleich)

Beide Allele verschieden = heterozygot (hetero = verschieden)

Nur ein Allel vorhanden = hemizygot (hemi = halb)

**Cave:** der Begriff „hemizygot“ wird sowohl bei Allelen auf Geschlechtschromosomen als auch bei Transgenen verwendet, da bei letzteren der Donororganismus der transgenen Inserts meist vom Rezipienten-Organismus verschieden ist und daher die Sequenzen weder als „gleich“ noch als „verschieden“ zum Rezipienten eingeordnet werden können, *knock-out/knock-in* (ko/ki)-Allele können folglich hetero- oder homozygot vorliegen.

**Der Zygotiegrad für ein bestimmtes Allel wird deshalb nicht in der Nomenklatur des Stammes angegeben.**

Verschiedene Allele eines Gens können mit einer Reihe von Methoden unterschieden werden, darunter die, die auf DNA-Ebene am häufigsten verwendet werden

- Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)
- Microsatellite Polymorphism (STR oder MIT)
- Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

Die wichtigsten Regeln für die Nomenklatur von Allelen besagen, dass Allele

- mit Buchstaben beginnen
- aus alphanumerischen Zeichen bestehen
- hochgestellt hinter der Genbezeichnung stehen
- kursiv geschrieben werden
- die Groß- und Kleinschreibung den Vererbungsmodus dominant-rezessiv reflektiert/ darstellt (dominant groß, rezessiv klein geschrieben)

## Nomenklatur spontaner Mutationen

Spontane Mutationen führen zu Allelen, die sich vom Wildtyp unterscheiden. Diese werden identifiziert, sobald sie einen sichtbaren Phänotyp zeigen. Dieser Phänotyp ist häufig auf eine zunächst nicht identifizierte Mutation in einem einzelnen Gen zurückzuführen. Da das Gen unbekannt ist, wird zunächst ein beschreibendes Gensymbol zugeordnet. Wenn das Gen identifiziert wird, wird die beschreibende Bezeichnung als Gensymbol zurückgezogen und als Allel zugeordnet.

Spontane, induzierte oder gezielt gentechnisch erzeugte Mutationen werden wie Allele des betreffenden Gens benannt, das heißt, sie werden hochgestellt hinter den Genort gestellt.

Soll der Wildtyp explizit benannt werden, so wird das wildtypische Allel mit „+“ wiedergegeben.

### Beispiel

*Lepr<sup>db</sup>* = mutiertes Allel („db“) des Genortes Leptin Rezeptor

*Lepr<sup>+</sup>* = wildtypisches Allel des Genortes Leptin Rezeptor

Wenn spontane Mutationen direkt in dem Stamm benannt werden, in dem sie aufgetreten sind, wird der entsprechende Genort mit dem mutanten Allel nach einem Bindestrich direkt an den Stammmamen des Stammes angehängt, in dem die Mutation aufgetreten ist.

**Beispiel:**

**129P3-*Lepr*<sup>db-3J</sup>/J**

- **129P3**: genetischer Hintergrundstamm
- ***Lepr*** : Genort, Symbolname
- **db-3J** : mutiertes Allel, 3. Remutation, aufgetreten im „Jackson Laboratory“
- **J**: Labor Code (J = The Jackson Laboratory)

## Nomenklatur gentechnisch erzeugter Mutanten

Zu den gentechnisch erzeugten Mutationen gehören die transgenen Tiere sowie die gezielte („targeted“) Mutanten.

Vereinfacht beschrieben wird bei der klassischen Transgenese über Pronukleusinjektion zusätzliches genetisches Material zum Rezipientengenom hinzugefügt, während bei gezielten (targeted) Mutationen ein endogenes Gen durch homologe Rekombination in ES-Zelllinien verändert wird.

Die Insertion von genetischem Material im Zielgenom durch Pronukleusinjektion erfolgt zufällig.

Beide Herstellungspfade gentechnisch erzeugter Mutanten (Transgene und homologe Rekombinanten) werden in der Nomenklatur unterschieden.

## Nomenklatur transgener Inserts

Die Bezeichnung eines transgenen Inserts besteht aus vier Teilen:

- Die Abkürzung Tg für „Transgen“
- Die Bezeichnung des inserierten Gens oder DNA Segmentes in Klammern
- Die Founder-Linien-Nummer oder eine Seriennummer, selten ein Buchstabe
- Den Laborcode des Ursprungslabors

**Beispiel:**

**Tg(CAG-EGFP)1Osb**

- **„Tg“**: Transgen
- **„(CAG-EGFP)“**: offizielles Gensymbol der inserierten DNA-Konstrukts

*Anmerkung: die Bezeichnung des Promotors (im Beispiel CAG) muss bei Linien hinzugefügt werden, bei denen über einen Promoter (als Genkonstrukt) eine Expression erreicht wird. Wird das komplette Gen mit seinen regulatorischen Sequenzen/Elementen eingefügt, so kann auf die Erwähnung des Promotors verzichtet werden.*

**„1“**: Founder-Linien-Nummer

Es ist davon auszugehen, dass in jedem (Founder-)Tier, das sich nach der Pronukleusinjektion entwickelt und das injizierte Transgen trägt, das Transgen an einer unterschiedlichen Stelle integriert wird, da die fremde DNA sich rein zufällig in

unvorhersehbare DNA-Abschnitte der Empfänger-Zygote integriert. Dies bedeutet, dass es zu mit als Positionseffekt bezeichneten unterschiedlichen Einflüssen endogener Sequenzen kommen kann und die Transgenexpression in jedem dieser Tiere unterschiedlich ist. Jedes Tier gründet somit eine individuelle Founderlinie, die separat gezüchtet wird. Da sich nach einer Pronukleusinjektion eine neue Linie begründet („Founder“), müssen diese Linien getrennt voneinander gezüchtet und parallel charakterisiert werden.

„**Os**“: Labor Code des Ursprungslabors (Dr. Masaru Okabe, Osaka University)

Parallele Founderlinien werden anhand der unterschiedlichen Foundernummern unterschieden.

### **Beispiel:**

Alle Founder tragen das gleiche (humane) transgene Insert (BCL2) mit dem Emu enhancer, SV40 Promoter, aber zeigen unterschiedliche Expressionsmuster:

- C57BL/6-Tg(BCL2)22Wehi/J      B-Zelllinien
- C57BL/6-Tg(BCL2)25Wehi/J      T-Zelllinien
- C57BL/6-Tg(BCL2)36Wehi/J      B- und T-Zelllinien

Einen starken Positionseffekt hat beispielsweise die Insertion in das X-Chromosom, was in weiblichen Nachkommen zu Mosaikmustern in der Expression führt, da in somatischen Zellen jeweils ein X-Chromosom zufällig inaktiviert wird.

Unterschiedliche transgene Konstrukte, die den gleichen Promotor und das gleiche Gen enthalten, sollten ebenfalls durch dasselbe Gensymbol in Klammern bezeichnet werden und sich durch eine andere Founder- oder Seriennummer unterscheiden. In Fällen, in denen das transgene Modell in einem anderen Ursprungslabor generiert wurde, werden die Linien zusätzlich durch einen unterschiedlichen Laborcode unterschieden.

Vollständige Informationen über den Aufbau des transgenen Inserts sollten in Publikationen bzw. in entsprechenden Datenbanken dokumentiert werden.

Bei der Insertion von **Fusionsgenen**, in denen beide Gene in etwa gleiche Anteile am translatierten Protein haben, werden beide Gene durch einen Schrägstrich verbunden dargestellt.

### **Beispiel:**

Tg(CAG-cre/Esr1)5Amc beschreibt ein transgenes Insert, bei dem ein Fusionsgen inseriert wurde, bestehend aus cre Rekombinase und modifizierter Maus „Estrogen Receptor Ligand Binding Domain“ (Esr) unter Kontrolle des CAG-Promotors.

Bei der **Co-Insertion von zwei transgenen Inserts** werden die beiden transgenen Inserts durch ein Komma getrennt genannt.

### **Beispiel:**

Tg(HLA-B\*2705, B2M)33-3Trg beschreibt ein transgenes Insert, bei dem die humanen Gene HLA-B\*2705 und B2M co-injiziert wurden.

Bei der zufälligen Insertion von transgenen Inserts kann es vorkommen, dass die Insertion in ein Gen erfolgt, dass dadurch inaktiviert werden kann (ko). In diesen Fällen wird das transgene Insert als Allel des betroffenen (defekten) Gens dargestellt.

## Beispiel

awg<sup>Tg(GBtslenv)832Pkw</sup> beschreibt die phänotypisch (awg mit Kleinbuchstaben beginnend!) beobachtete Mutation eines abnormalen „wobbly gait“, die durch die Insertion eines Transgens in Founder Linie 832 im Labor von Paul Wong entstand. Vorausgesetzt, dass die Abkürzung eindeutig bleibt, kann auch die abgekürzte Schreibweise awg<sup>Tg832Pkw</sup> gewählt werden.

## Nomenklatur gezielter (targeted) Mutationen

Bei gezielten (targeted) Mutationen wird ein endogenes Gen durch homologe Rekombination in ES Zelllinien verändert. Dabei können durchaus funktional sehr unterschiedliche Veränderungen durchgeführt werden. Zu den gezielten (targeted) Mutationen gehören klassische *knock-out* (ko), *knock-in* (ki) und konditionale Mutanten.

Entscheidend für die Verwendung der Nomenklatur für gezielte (targeted) Mutationen ist, dass die Technik der homologen Rekombination in ES Zellen eingesetzt wurde.

Die Bezeichnung einer über ES Zell-Technologie generierten gezielten (targeted) Mutation besteht aus drei Teilen:

- dem Symbol „*tm*“ für „targeted Mutation“
- einer Seriennummer des Ursprungslabors
- dem Laborcode des Ursprungslabors

Da anhand der Nomenklatur nicht erkennbar ist, ob es sich bei dem betreffenden Allel um ein *knock-out*, ein *knock-in* oder ein konditionales Allel handelt, sollten die vollständigen Informationen über die gezielten (targeted) Mutation in Publikationen bzw. in entsprechenden Datenbanken dokumentiert werden.

Beide unten genannten Allele sind gezielte Veränderungen im murinen *Bcl2*-Gen, wurden aber von unterschiedlichen Laboren generiert und haben unterschiedliche funktionale Veränderungen. Die vollständigen Kurzbeschreibungen finden sich in der MGI Datenbank:

### Beispiele

*Bcl2*<sup>tm1Sjk</sup>                      Sjk = Stanley J. Korsmeyer

*Bcl2*<sup>tm1Mpin</sup>                      Mpin = Max-Planck-Institute for Neurobiology

*tm1Sjk*                      targeted mutation 1, Stanley J Korsmeyer

Ein 1.1 kb genomisches Fragment mit der kompletten kodierenden Region von **Exon 3** wurde durch eine **Neomycin Selektionskassette** ersetzt Die Autoren beschreiben, dass ein **unvollständiges Protein** *in vitro* oder *in vivo* gefunden wurde.

*tm1Mpin*                      targeted mutation 1, Max-Planck-Institute for Neurobiology

**Exon 2 wurde durch die Insertion eines lacZ Gens und einer Neomycinkassette unterbrochen.** Western Blot Analysen von Hippocampusanalysaten homozygot mutierter Mäuse zeigten, dass kein stabiles Bcl2 Protein von diesem Allel translatiert wurde. Stattdessen wird **beta-Galaktosidase unter Kontrolle des endogenen Promotors dieses Allels transkribiert.**



### Weitere Beispiele:

***Bcl2*<sup>tm1Mpin</sup>** Hier handelt es sich um ein *knock-out* Allel

- ***Bcl2***: Genort, Symbolname
- ***tm1***: „targeted mutation“, Allel # 1
- ***Mpin***: Labor Code des Ursprungslabors (Max-Planck-Institut für Neurobiologie)

***Hdh*<sup>tm4Mem</sup>** Hier handelt es sich um ein *knock-in* Allel

- ***Hdh***: Genort, Symbolname (Huntington Disease Gene Homologue)
- ***tm4***: „targeted mutation“, Allel # 4 (92 CAG repeat units in the first exon)
- ***Mem***: Labor Code des Ursprungslabors (Dr. Marcy MacDonald, Massachusetts General Hospital)

***Scn5a*<sup>tm1(SCN5A)Rdn</sup>** Hier handelt es sich um ein *knock-in* Allel

<sup>tm1(SCN5A)Rdn</sup> „targeted mutation“, Allel # 1. Ein Rekombinase-vermittelter Kassetten-Austausch wurde verwendet, um Exon 2 mit der vollständigen humanen SCN5A Sequenz zu ersetzen, diese humane Sequenz wird in Klammern angegeben. Per RFLP Genotypisierung wurde bestätigt, dass nur ein humanes Transkript in Herzen der Mutanten exprimiert wurde.

***Pparg*<sup>tm2Rev</sup>** Hier handelt es sich um ein konditionales Allel

- ***Pparg***: Genlocus
- ***tm2***: „targeted mutation“, Allel # 2
- ***Rev***: Laborcode des Ursprungslabors

## Nomenklatur von konditionalen Modellen, mit Rekombinase Systemen, wie cre-loxP oder FLP-FRT

Bei diesen Systemen handelt es sich um Zwei-Komponenten-Systeme:

Eine Mauslinie enthält das Gen für die Expression der Rekombinase *cre* (causes recombination) aus dem Bakteriophagen P1 unter Kontrolle eines bestimmten Promotors. Dieses wird häufig als Transgen in das Genom eingebracht (Zufallsintegration!) und folgt damit den „Tg“-Regeln. Alternativ werden *cre*-exprimierende Linien mit der „*knock-in*“-Technologie generiert.

In der zweiten Maus ist das Zielgen mit Erkennungssequenzen für die jeweilige Rekombinase (*loxP*, Locus of cross-over (x) im Bakteriophagen P1) flankiert. Diese Erkennungssequenzen werden durch homologe Rekombination in das Zielgen eingebracht. Die Nomenklatur folgt damit den Regeln für targeted mutations (tm). Abhängig von der Positionierung der Erkennungssequenzen kommt es bei einer Verpaarung in der F1-Generation bei einer *cre*-Reaktion zur Deletion oder Inversion des flankierten Gensegments.

Bei einer Verpaarung beider Mäuse können somit neue Modelle produziert werden. Dabei gilt:

Das *knock-in* der Erkennungssequenz folgt den Regeln für „targeted mutations“ (tm).

Falls durch Verpaarung mit einer *cre*-Rekombinase-exprimierenden Mauslinie ein neues **vererbbares** Allel generiert wurde, wird die *tm* – Nomenklatur beibehalten, und eine Seriennummer angehängt.

Falls die Verpaarung mit einer Rekombinase-exprimierenden Maus zu somatischen Veränderungen in den Nachkommen führt, die nicht keimbahngängig sind, wird die *tm*– Nomenklatur unverändert beibehalten. Es wird keine neue Nomenklatur für das *tm*-Allel vergeben.

**Beispiel:** *Tfam*<sup>tm1Lrsn</sup> und *Tfam*<sup>tm1.1Lrsn</sup>.

In diesem Beispiel bezeichnet *Tfam*<sup>tm1Lrsn</sup> die gezielte Mutation bei der *loxP* Erkennungssequenzen in das *Tfam* Gen inseriert wurden.

*Tfam*<sup>tm1.1Lrsn</sup> bezeichnet ein neues, keimbahngängiges, also auf Nachkommen übertragbares Allel, das durch Verpaarung mit einer Rekombinasae-exprimierenden Maus erzeugt wurde.

Analog wird bei anderen Rekombinasesystemen, z.B FRLP-FRT, verfahren.

## Nomenklatur Endonuklease-induzierter Mutationen

Endonuklease-induzierte Mutationen sind gezielte Mutationen, hergestellt in pluripotenten oder totipotenten Zellen durch z. B. Zink Finger, TALEN oder CRISPR/Cas-Technologie. Die Mutation entsteht durch homologe oder auch nicht-homologe DNA-Reparatur nach induzierten DNA-Strangbrüchen.

Die Bezeichnung einer mittels Endonuklease generierten Mutation besteht aus drei Teilen:

- Dem Symbol „*em*“ für „endonuclease mutation“
- Einer Seriennummer des Ursprungslabors
- Dem Laborcode des Ursprungslabors

**Beispiel:**

*Fgf1*<sup>em1Mcw</sup> bezeichnet die erste Endonuklease-induzierte Mutation des fibroblast growth factor 1 (*Fgf1*) Gens, hergestellt am Medical College of Wisconsin.

Da es für die Beurteilung nach GenTG entscheidend ist, ob im Organismus Fremd-DNA verbleibt (-> gentechnisch veränderter Organismus) oder nicht (-> kein GVO), steht zu erwarten, dass die offiziellen internationalen Nomenklatur-Regeln angepasst werden. Bis diese Anpassung erfolgt ist, wird empfohlen für Organismen, in denen Fremd-DNA verbleibt, diese durch Einfügen der verbleibenden DNA in Klammern zu kennzeichnen, vergleichbar mit der heute gängigen Praxis in Gene Trap Allelen, z. B. *Fgf1*<sup>em1(EGFP)*Laborcode*</sup>, und siehe unten.

## Nomenklatur von „Gene Trap“-Mutationen

**Gene trapping** ist ein „[High-Throughput](#)“-Verfahren, um Insertionsmutationen ins Säuger genom einzufügen. Diese Mutanten werden häufig für Testverfahren benötigt.

Die Bezeichnung einer „Gene Trap Mutation“ besteht aus vier Teilen:

- Der Abkürzung *Gt* für Gene Trap
- Der Angabe des verwendeten Vektors in Klammern
- Einer Seriennummer des Ursprungslabors
- Dem Laborcode des Ursprungslabors

In den Fällen, in denen das Gen mit der Gene Trap Mutation bekannt ist, wird die Gene Trap Mutation als Allel des betreffenden Gens geschrieben.

### Beispiel:

*Akap12<sup>Gt(ble-lacZ)15Brr</sup>* bezeichnet das 15. Gene Trap Allel des Akap Gens, generiert im Labor von Jaqueline Barra (Brr). Der Gene Trap Vektor enthält ein Phleomycin-Resistenz-Gen (ble) und das LacZ Gen.

In Fällen, in denen das Gen mit der Gene Trap Mutation nicht bekannt ist, besteht die Bezeichnung nur aus den oben genannten vier Punkten.

### Beispiel:

*Gt(ROSA)26Sor* bezeichnet die 26. Gene Trap Mutation mit dem Vektor ROSA, generiert im Labor von P. Soriano

## Nomenklatur für gezielte Mutationen in „High-Throughput“-Verfahren generierten gentechnisch veränderten Mäusen

Im Jahr 2007 hat sich das International knock-out Mouse Consortium (IKMC) gebildet, dessen Ziel es ist, von allen bekannten Mausgenen und regulatorischen Steuerungselementen knock-out-Mutanten zu generieren.

Um einen möglichst genau definierten genetischen Hintergrund zu erhalten, wurde festgelegt, nur spezifische ES Zelllinien und Mausstämmen zu nutzen, darunter **die ES Zelllinie E14TG2a (aus 129P2/OlaHsd) sowie ES Zelllinien (aus C57BL/6N, z. B. JM8.F6).**

Es wurde u. a. die Strategie entwickelt, möglichst ein „Ausgangs-Allel“ zu generieren, aus dem durch Verpaarung mit entsprechenden Rekombinase-exprimierenden Stämmen weitere Allele erzeugt werden können.

Die erzeugten Ausgangs-Allele sind daher komplex und enthalten meist mehrere konditionale Elemente, meist eine Kombination aus FRT und loxP Erkennungssequenzen, so dass durch die Verpaarung mit cre oder Flp exprimierenden Stämmen wahlweise unterschiedliche Sequenzen aus dem Genom ausgeschnitten werden können.

Aufgrund dieser Komplexität der weiteren Modifikationsmöglichkeiten des „Ausgangs-Allels“ reicht die herkömmliche Nomenklatur, die, z. B. bei Verpaarung einer konditionalen Mutante mit einer ubiquitär cre-exprimierenden Maus, angewendet wird, nicht aus, um die

verschiedenen entstehenden rekombinierten Allele bereits ausreichend anhand der Bezeichnung unterscheiden zu können.

Es wurden daher Nomenklaturregeln festgelegt, die spezifisch für die durch die am „International knock-out Mouse Consortium“ (IKMC) beteiligten Projektgruppen hergestellte Allele gelten.

<http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/IKMCnomen.shtml>

Das International *knock-out* Mouse Consortium (IKMC) besteht aus folgenden Projektpartnern:

knock-out Mouse Program (KOMP)

Texas Institute for Genomic Medicine (TIGM)

North American Conditional Mouse Mutagenesis (NorCOMM)

European Conditional Mouse Mutagenesis (EUCOMM)

Jedem Projekt gehören mehrere Institutionen an. Von diesen hergestellte Allele werden wie nach den herkömmlichen Nomenklatur-Regeln auch, anhand der Laborcodes den jeweiligen Institutionen zugeordnet.

Folgende Laborcode Abkürzungen sind derzeit gelistet:

### **IKMC Abkürzungen**

<b>Nomenklatur Abkürzung</b>	<b>IKMC Projekt</b>	<b>zugeordnete Labor Codes</b>
KOMP	<i>Knock-out</i> Mouse Project (KOMP, USA)	Mbp, Wtsi, Vlcg
EUCOMM	European Conditional Mouse Mutagenesis (EUCOMM) & EUCOMMtools (Europe)	Hmgu, Wtsi
NCOM	North American Conditional Mouse Mutagenesis (NorCOMM, Canada)	Cmhd, Mfgc
TIGM	Texas A & M Institute for Genomic Medicine (TIGM)	Tigm

## **Doppel- und Mehrfachmutanten**

Häufig werden Mehrfachmutanten durch Verpaarung verschiedene Einzelmutanten generiert. Dabei ist zu beachten, dass es nur einen genetischen Hintergrund gibt, dieser wird am Anfang des Namens gezeigt. Die einzelnen Mutanten werden dann ohne weitere Interpunktion hintereinandergestellt, der Laborcode des jeweiligen generierenden Labors bleibt auch erhalten. Da diese neue Mutante durch gezielte Verpaarungen erhalten wurden, wird das verpaarende und damit die neue Mutante generierende Labor nach einem Schrägstrich am Ende benannt.

Beispiel

### **B6;D2-Tg(HPV11-lacZ)1704Aal Tg(UBC-HPV11E2)613Josc/Josc**

D.h. im Labor von Johannes Schenkel (Josc) wurde mit dem genetischen Hintergrund B6;D2 die neue Doppelmutante mit Mutanten Tg(HPV11-lacZ)1704Aal und Tg(UBC-HPV11E2)613Josc generiert.

## **Unübliche Bezeichnungen**

Die Nomenklaturregeln wurden im Lauf der Jahre immer wieder geändert. Die hier genannten Bezeichnungen sind nicht mehr üblich, bleiben aber in der Literatur erhalten und werden somit immer wieder zu finden sein:

- TgN“ für Überexprimierer
- „TgH“ für homologe Rekombinanten
- „e“ für Embryotransfer
- „f“ für foster-Aufzucht
- „h“ für Hand-Aufzucht
- „o“ für Ovar-Transplantation
- „p“ für Kryokonservierung

## **Gene-ID**

Unter [informatics.jax.org](http://informatics.jax.org) sind sehr viele mutante Linien hinterlegt, die neben der korrekten Nomenklatur auch noch eine Gene-ID haben. Diese Gene-ID ist zwar kein Bestandteil der Nomenklaturregeln, sollte aber zwecks der eindeutigen Identifizierbarkeit der Mutanten bei ausführlicheren Aufzeichnungen erwähnt werden.

## **Synonyme**

Im Lauf der Jahre und mit der Fortschreibung der Nomenklaturregeln wurde immer wieder die Bezeichnung bestimmter Gene geändert. Bei der Generierung neuer Bezeichnungen muss man unbedingt die aktuellen Namen berücksichtigen. In vielen Dateien sind nicht mehr gebräuchliche Versionen als Synonyme zu finden.