

# Zytogenetik in der genetischen Toxikologie und Strahlenbiologie

Günter Obe<sup>1</sup>, Wolfgang-Ulrich Müller<sup>2</sup>

1 Universität-GH Essen  
FB 9 Genetik

2 Institut für Medizinische  
Strahlenbiologie  
Universitätsklinikum Essen

## Zusammenfassung

Folgende Aspekte der Zytogenetik werden in einer kurzen Übersicht diskutiert: Struktur, Präparation und Färbung von Chromosomen, chromosomale Veränderungen (Aberrationen, Mikrokerne, Schwesterchromatidaustausche, Aneuploidien), genetische Toxikologie, Strahlenbiologie und Populationsmonitoring.

## Schlüsselwörter

Chromosomen, genetische Toxikologie, Strahlenbiologie

## Summary

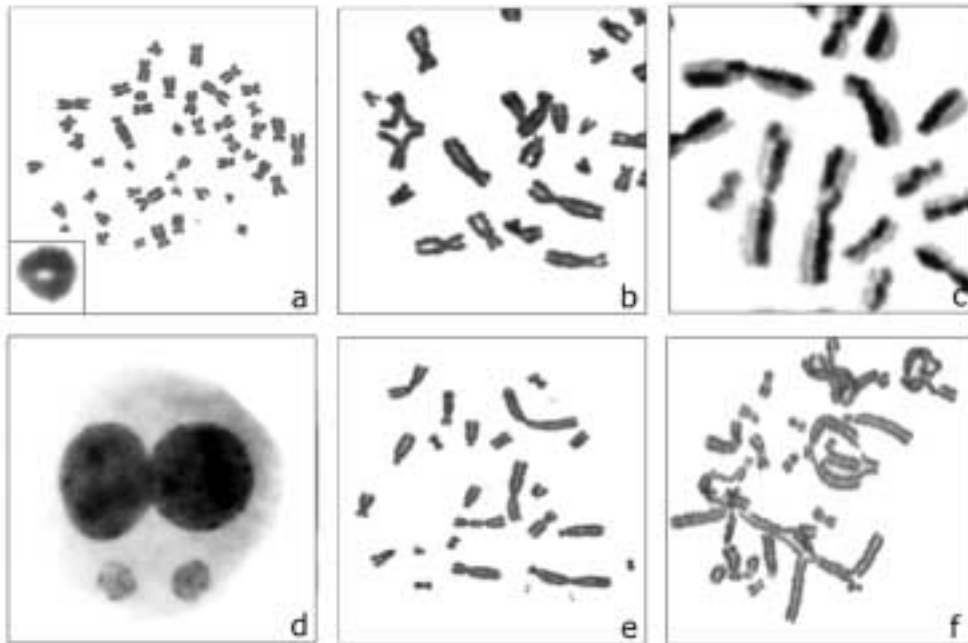
*In a short review the following topics are discussed: structure, preparation and staining of chromosomes, chromosomal alterations (chromosomal aberrations, micronuclei, sister chromatid exchanges, aneuploidies), genetic toxicology, radiation biology and human population monitoring.*

## Keywords

*Chromosomes, genetic toxicology, radiation biology*

## 1 Struktur und Darstellung von Chromosomen

Die uninem gebauten eukaryoten Chromosomen enthalten vor der DNA-Synthese (G<sub>0</sub>- und G<sub>1</sub>-Phase des Zellzyklus) jeweils ein durchlaufendes DNA-Molekül, das mit Histonen und Nicht-histonproteinen den multimolekularen Strukturkomplex des Chromatins bildet. In der S-Phase des Zellzyklus wird die DNA verdoppelt. Das Chromosom besteht nach Abschluß dieser Phase aus zwei DNA-Molekülen, die gemeinsam mit den Proteinkomponenten die beiden Chromatiden des postsynthetischen Chromosoms bilden. Nach der DNA-Synthese folgt auf eine kurze Ruhephase (G<sub>2</sub>-Phase des Zellzyklus) die Prophase der Mitose, die über Meta-, Ana- und Telophase zu zwei Tochterzellen mit jeweils gleichem DNA-Gehalt führt. Meist werden Chromosomen in einem Stadium analysiert, das nach Einwirkung von Colchizin der Metaphase einer normalen Mitose ähnelt (C-Metaphase, Levan, 1938). C-Metaphasen werden nach hypotoner Behandlung der Zellen, anschließender Fixierung und Auftropfen auf Objektträger präpariert. Nach entsprechenden Färbungen (Giemsa-Farbe, Fluorochrome, Fluoreszenz in situ Hybridisierung) werden die Chromosomen im Lichtmikroskop sichtbar gemacht. Die Morphologie der Chromosomen wird besonders von ihrer Länge und von der Lage der Spindelfaseransatzstellen (Zentromere mit Kinetochoren) bestimmt. Verschiedene Methoden erlauben die Darstellung von Bandenmustern, denen eine spezifische Differenzierung des Genoms zugrunde



**Abb 1**  
**Chromosomale Veränderungen in C-Metaphasen (a–c) und in einer Interphase (d) menschlicher Lymphozyten sowie in C-Metaphasen von CHO-Zellen (e, f).**

- a Metaphase mit dizentrischem Chromosom und Fragment. Der Einschluß zeigt einen zentrischen Ring aus einer anderen Metaphase.
- b Teil einer Metaphase mit Chromatidinterchange
- c Teil einer Metaphase mit differenziell gefärbten Chromosomen und SCE
- d Zweikernige Zelle mit zwei Mikrokernen (MN) nach Blockierung der Zellteilung mit Cytochalasin B
- e Metaphase mit zwei dizentrischen Chromosomen nach Röntgenbestrahlung
- f Metaphase mit komplexen Chromatidaberrationen nach Exposition mit Neokarzinostatin in der S-Phase.

liegt (Holmquist 1992).

**2 Chromosomenaberrationen (CA, Mikrokern (MN) und Schwesterchromatidaustausch (SCE))**

**a) Chromosomenaberrationen (CA)**

CA entstehen, wenn beide Stränge der DNA an gegenüberliegenden oder eng benachbarten Stellen brechen. Die Bedeutung derartiger DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) für die Bildung von CA kann aus verschiedenen Experimenten geschlossen werden. Besonders überzeugend ist der Befund, daß Restriktionsendonukleasen (RE) sehr effektiv CA induzieren. RE erkennen spezifische Basensequenzen in der DNA und schneiden beide DNA-Stränge in dieser Region. Andere DSB-induzierende Agenzien wie DNaseI, Bleomycin oder Neokarzinostatin, aber auch ionisierende Strahlen, sind ebenfalls stark chromosomenbrechend (Obe et al. 1992; Schunck und Obe 1995). In der Zelle werden DSB offenbar rasch nach ihrer Induktion zu CA umgeformt. Von der DNA-Replikation kommt es zu CA vom Chromosomentyp, die in den unreplizierten Chromosomen entstehen und in der S-Phase repliziert werden. In der folgenden Mitose sind dann beide Chromatiden an homologen Stellen von den CA betroffen. Werden DSB in der G2-Phase, also nach Beendigung der S-Phase repliziert, sind die CA auf jeweils nur eine Chromatide begrenzt (CA vom Chromatidentyp). Induktion von DSB in der S-Phase führt sowohl zu CA vom Chromosomen- als auch vom Chromatidentyp, je nach dem, ob der betroffene DNA-Bereich noch un-

repliziert oder bereits repliziert war. DSB führen somit in dem Stadium des Zellzyklus zu CA, in dem sie induziert wurden.

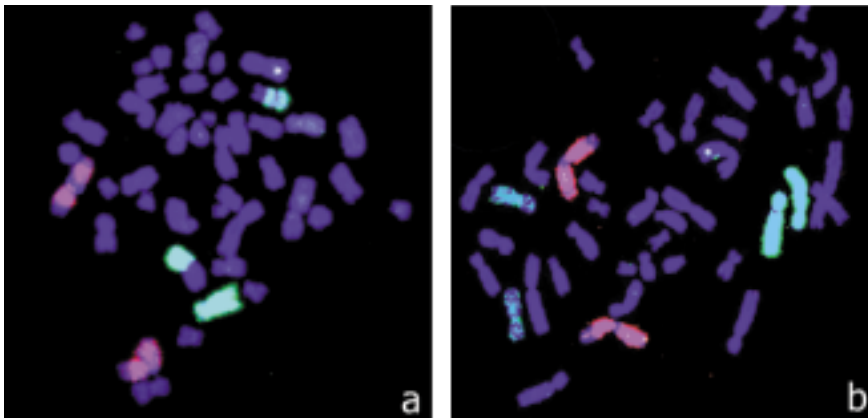
Die meisten chemischen Agenzien induzieren keine DSB, wohl aber verschiedene andere DNA-Läsionen (Singer und Grunberger 1983), die erst dann CA ausbilden, wenn in ihrer Gegenwart eine S-Phase durchlaufen wird. Dabei wird stets nur eine Chromatide von der CA betroffen. Es entstehen auch dann CA vom Chromatidentyp, wenn die Induktion der Läsionen vor der S-Phase erfolgt. Induktion von DNA-Läsionen in der G2-Phase führt in der unmittelbar folgenden Mitose nicht zu CA, wohl aber in der zweiten Mitose nach Induktion der Läsionen zu CA vom Chromatidentyp. Im Gegensatz zu DSB sind die jetzt besprochenen DNA-Läsionen hinsichtlich der Bildung von CA von der S-Phase abhängig. Man kann davon ausgehen, daß aus diesen Läsionen in der S-Phase DSB entstehen können, die dann zu CA führen. Der molekulare Mechanismus der Entstehung von CA aus DSB oder anderen Läsionen ist noch nicht aufgeklärt. Die Zelle reagiert auf DNA-Schäden mit Reparaturmechanismen (Friedberg et al. 1995), deren Ziel eine vollständige Wiederherstellung der Ausgangssituation ist (Repair). Die Reparatur kann jedoch fehlerhaft sein, indem sie etwa zwei nicht zusammengehörige DSB-Enden verknüpft und so ein CA ergibt (Misrepair). Reparaturvorgänge an DNA-Läsionen, die selbst keine DSB sind, führen über enzymatische Einschnitte in ihrer Nachbarschaft ebenfalls zu Strangbrüchen. Wenn solche Brüche nahe genug in

gegenüberliegenden DNA-Strängen liegen, entstehen DSB. Es ist somit möglich, daß DNA-Läsionen in G0/G1, die meistens CA vom Chromatidentyp induzieren, selten auch zu CA vom Chromosomentyp führen. Nicht jede CA vom Chromosomentyp ist somit das Ergebnis eines in G0/G1 direkt induzierten DSB.

Zu CA vom Chromosomentyp gehören Chromosomen mit zwei Zentromeren (dizentrische Chromosomen), die aus der Verheilung von DSB in zwei verschiedenen Chromosomen hervorgehen. Die zentromerlosen Bruchstücke der DSB verheilen in der Regel ebenfalls und bilden ein Fragment (Abb 1a und e). Die spontane Frequenz dizentrischer Chromosomen in menschlichen Lymphozyten liegt bei 1 in 1000 Zellen.

Zwei DSB in einem Chromosom können ebenfalls wechselseitig verheilen und so ein Ringchromosom bilden, das entweder ein Zentromer enthält oder zentromerlos ist (Abb 1a). Brüche, die offensichtlich nicht mit anderen Bruchstellen verheilt sind, erscheinen als Fragmente (Chromosomenbrüche).

Mit der Methode der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) können auch CA sichtbar gemacht werden, die nach klassischer Anfärbung, etwa mit Giemsa-Farbe, nicht sichtbar sind (Abb 2). Hierher gehören reziproke Translokationen, bei denen Chromosomenabschnitte zweier Chromosomen wechselseitig ausgetauscht werden (Gray et al. 1994).



**Abb 2**  
C-Metaphasen menschlicher Lymphozyten nach Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung

- a) Hybridisierung mit DNS-Proben für Chromosom 1 (rot), Chromosom 4 (türkis) und Chromosom 7 (hellblau). Die übrigen Chromosomen wurden mit DAPI gegengefärbt (dunkelblau).
- b) Hybridisierung mit DNS-Proben für Chromosom 1 (rot) und Chromosom 4 (türkis). Die übrigen Chromosomen wurden mit DAPI gegengefärbt (dunkelblau). Ein Chromosom 4 hat mit einem anderen Chromosom reziprok Material ausgetauscht (reziproke Translokation).

CA vom Chromatidentyp sind Austausche zwischen den Chromatiden zweier Chromosomen (Chromatidinterchange, Abb 1b, f), oder zentromerlose Bruchstücke (Chromatidbrüche). Die spontane Frequenz von Chromatidinterchangen in menschlichen Lymphozyten liegt bei 0,5 in 1000 Zellen, die der Chromatidbrüche ist mit etwa 6 in 1000 Zellen deutlich höher.

#### b) Mikrokerne (MN)

Wenn Zellen mit CA in die Anaphase eintreten, können die zentromerlosen Bruchstücke oft nicht zu den Zellpolen gelangen und bleiben außerhalb der Telophasekerne liegen. Diese Bruchstücke umgeben sich mit einer eigenen Kernmembran und bilden MN. Seltener führen ganze Chromosomen zu MN (Müller und Streffer 1994; Fenech 1998). MN entstehen somit während der ersten mitotischen Teilung nach Induktion von CA. Wird in solchen Zellen die Teilung mit Zytocalasin B verhindert, ergeben sich zweikernige Zellen, in denen MN gut erkennbar sind. Zudem garantiert diese Methode, daß nur das Ergebnis der ersten mitotischen Teilung nach CA-Induktion ausgewertet wird (Abb 1d).

#### c) Schwesterchromatidaustausche

Schwesterchromatidaustausche (SCE) resultieren aus homologen Austauschen zwischen replizierenden DNA-Molekülen. SCE können mit Hilfe differentieller Substitution der chromosomalen DNA nach Einbau von 5-Bromodeoxyuridin (BrdU) für zwei Zellzyklen und entsprechender Färbung mit Giemsa-Farbe analysiert werden (Abb 1c). Die spontane Frequenz von SCE in

menschlichen Lymphozyten liegt bei etwa 6 SCE pro Zelle und ist somit wesentlich höher als diejenige typischer CA. SCE entstehen in der S-Phase und werden von Agenzien induziert, die auch S-Phase abhängig CA induzieren.

#### d) Polyploidien und Aneuploidien

Vervielfachungen ganzer Chromosomensätze (Polyploidien) und die Vermehrung oder Verminderung der Anzahl einzelner Chromosomen (Aneuploidien) können auftreten, wenn ein Agens Struktur oder Funktion der Mitosespindel oder der Zentromeren beeinflusst. Der Nachweis derartiger Effekte kann über die Bestimmung der Chromosomenzahl erfolgen. Polyploide Metaphasen sind relativ gut erkennbar. Im Gegensatz dazu können einzelne Chromosomen bei der Präparation von Mitosen verlorengehen. Ein sicherer Nachweis von Aneuploidien ist somit nur an Metaphasen mit überzähligen und nicht mit fehlenden Chromosomen möglich. Mit der FISH-Methodik sind Aneuploidien auch in Interphasekernen analysierbar (Interphasezytogenetik).

#### 3 Genetische Toxikologie

Die Fähigkeit eines mutagenen Agens, CA, MN und SCE zu induzieren, wird in der genetischen Toxikologie untersucht. Zellen wie etwa menschliche Lymphozyten oder permanent wachsende Zellen aus dem Ovar des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) werden mit der zu testenden Substanz behandelt. Nach entsprechender Präparation wird analysiert, ob die Häufigkeiten von CA, MN und SCE erhöht sind. Ein Problem hierbei ist, daß die

Testzellen nur eine geringe oder gar keine Fähigkeit besitzen, Fremdstoffe zu metabolisieren. Substanzen, die erst nach Verstoffwechslung ihr mutagenes Potential entwickeln, würden in einem solchen Test nicht erfaßt werden. Diese Schwierigkeit wird dadurch umgangen, daß die Testsubstanz in Gegenwart eines Leberextraktes appliziert wird, der den Lebermetabolismus zumindest teilweise ersetzt (Ishidate et al. 1998; Kirkland 1998).

#### 4 Strahlenbiologie

Seit den vierziger Jahren spielen zytogenetische Verfahren in der Strahlenbiologie eine zentrale Rolle. Zunächst wurden CA (Fragmente, dizentrische Chromosomen, Ringe, einige Translokationen) analysiert. Inzwischen sind zahlreiche weitere Verfahren hinzugekommen, wie die Erfassung von stabilen (und damit über längere Zeiträume nachweisbaren) CA mit FISH, Mikronuklei und „Premature Chromosome Condensation“ (PCC). PCC wird induziert, indem mitotische Zellen mit Interphasezellen fusioniert werden. Dabei kommt es unter dem Einfluß von Proteinen der mitotischen Zellen zur Kondensation des Interphasechromatins. G1-PCC bildet einsträngige Chromosomen aus, an denen nach Strahleneinwirkungen CA analysiert werden können. Ein Vorteil dieser Methodik ist, daß CA bereits etwa eine Stunde nach der Bestrahlung erfaßt werden können und nicht erst viele Stunden danach, wenn die Zellen mitotisch aktiv werden. Eine neue vielversprechende Methode der Darstellung von PCC, die ohne Zellfusion auskommt, ist die Be-

handlung der Zellen mit Calyculin A, einem Inhibitor bestimmter Phosphatasen (Durante et al. 1998).

Im wesentlichen können drei Bereiche identifiziert werden, in denen zytogenetische Verfahren in der Strahlenbiologie eingesetzt werden: Grundlagenforschung, Biologische Dosimetrie und prädiktive Testverfahren.

**a) Grundlagenforschung**

Vielfach werden in Forschungsprojekten, die zunächst der Grundlagenforschung zuzurechnen sind, zytogenetische Methoden verwendet. Dies gilt etwa für Untersuchungen zum Entstehungsmechanismus von CA. Nicht selten entwickeln sich aus diesen Ansätzen Anwendungen im Strahlenschutz und in der Strahlentherapie. Ein Beispiel ist das Phänomen der genomischen Instabilität, das ursprünglich im Zusammenhang mit der Analyse von CA entdeckt wurde und inzwischen eine bedeutende Rolle bei der Erklärung des Auftretens bestimmter Strahlenrisiken spielt. Genomische Instabilität beschreibt die Beobachtung, daß erst viele Zellgenerationen nach einer Strahlenexposition vermehrt CA (oder andere Strahleneffekte) auftreten. Dies wird auf eine Labilisierung des Genoms zurückgeführt, so daß Streßfaktoren, die selbst mit Strahlung gar nichts zu tun haben müssen, latent vorhandene Schäden sichtbar werden lassen (Harms-Ringdahl 1998; Lambert et al. 1998).

Die Annahme, daß nach einer Strahlenexposition nur die physikalische Strahlendosis das Ausmaß der Strahleneffekte bestimmt, gilt allenfalls für Mittelwerte großer Populationen, nicht aber im individuellen Fall. Betrachtet man einzelne Personen, hängt der beobachtete Strahleneffekt entscheidend von der individuellen Strahlenempfindlichkeit ab, die nur über biologische Indikatoren zu erfassen ist. Hier spielen zytogenetische Methoden nach wie vor eine dominierende Rolle. Die ursprünglich fast ausschließlich als Indikator für eine Strahlenexposition verwendeten dizentrischen Chromosomen in peripheren Lymphozyten haben einige wichtige zytogenetische Ergänzungen erfahren: FISH-Techniken zur Erfassung länger zurücklie-

gender Expositionen, PCC-Verfahren für eine schnelle Ermittlung der Strahlenreaktion und Mikrokerne für die Untersuchung großer Personengruppen.

**b) Biologische Dosimetrie**

Nachdem erkannt war, daß Bestrahlung in vitro und in vivo zu sehr ähnlichen CA-Häufigkeiten führt, werden die Frequenzen strahleninduzierter dizentrischer Chromosomen und Ringchromosomen in Lymphozyten zur Bestimmung der Strahlendosis verwendet (Biologische Dosimetrie) (International Atomic Energy Agency 1986). Die biologische Dosimetrie ist besonders bei Strahlenunfällen von Bedeutung, denn die Abschätzung der eingestrahelten Dosis ist für therapeutische Maßnahmen eine unverzichtbare Voraussetzung. Mit der FISH-Methode ist es auch möglich, reziproke Translokationen für die biologische Dosimetrie nutzbar zu machen. Reziproke Translokationen sind offenbar über einen längeren Zeitraum nach Bestrahlung nachweisbar und können unter bestimmten Bedingungen für eine retrospektive Dosimetrie nutzbar gemacht werden (Natarajan und Obe 1999).

**c) Prädiktive Testverfahren**

Zytogenetische Verfahren werden zunehmend dazu verwendet, eine Voraussage über individuelle Strahlenreaktionen zu machen. Dies ist zum einen in der Strahlentherapie wichtig, denn es ermöglicht dem Therapeuten, individuell die Strahlendosis für einen Tumorpatienten festzulegen oder auch von einer Strahlentherapie ganz abzu- sehen. Zum anderen spielen prädiktive Tests auch eine Rolle im Strahlenschutz. Wir wissen inzwischen, daß es genetische Prädispositionen gibt, die dazu führen, daß eine bestimmte Person nach Strahlenexposition mit höherer Wahrscheinlichkeit einen Tumor entwickelt als eine andere, die eine derartige Prädisposition nicht hat. Bei diesen Personen scheint das Risiko erhöht zu sein, daß aufgrund von zytogenetischen Ereignissen wie Translokationen, Inversionen oder Deletionen Proto-Onkogene aktiviert oder Tumor-Suppressorgene inaktiviert werden.

Gegenwärtig läßt sich in der Strahlen-

biologie ein Trend von der zytogenetischen hin zur molekularbiologischen Ebene beobachten. Dennoch wird die Zytogenetik wegen der immensen Erfahrungen auf diesem Gebiet und wegen der Praktikabilität ihren Stellenwert in der Strahlenbiologie behalten. Zudem werden zytogenetische Verfahren zunehmend mit molekularen Techniken verfeinert und dadurch in ihrer Aussagekraft erhöht. Eine wesentliche Erweiterung hat die Zytogenetik mit dem Einsatz von DNA-Sonden erfahren, die den selektiven Nachweis einzelner Chromosomen sowie von Telomeren und Zentromeren erlauben. So kann beispielsweise zweifelsfrei entschieden werden, ob ein Mikrokern ein Zentromer enthält oder nicht.

**5 Analyse chromosomaler Veränderungen in den peripheren Lymphozyten von exponierten Personengruppen**

Beim Human Population Monitoring (HPM) werden Gruppen von Personen verglichen: es handelt sich somit prinzipiell um epidemiologische Studien. HPM-Studien können nur dann zu befriedigenden Aussagen führen, wenn ausreichende Qualitätsbedingungen beachtet werden. Hierher gehört die Größe der untersuchten exponierten Gruppe und der entsprechenden Kontrollgruppe. Beide Gruppen sollten so weit wie irgend möglich übereinstimmen (Alter, Geschlecht, Störfaktoren, Confounder). Die jeweilige Gruppengröße sollte nicht kleiner als 10 Personen sein, und die Expositionsparameter sollten bekannt sein. Blutentnahmebedingungen, Kulturparameter und Präparation der C-Metaphasen sollten standardisiert sein. Es muß sichergestellt werden, daß nur erste Mitosen in Kultur zur Auswertung gelangen. Das kann dadurch geschehen, daß die Zellen in Gegenwart von BrdU kultiviert werden. Die Mitosepräparationen werden differentiell gefärbt und nur uniform gefärbte C-Metaphasen werden nach CA ausgewertet. In differentiell gefärbten Metaphasen können SCE analysiert werden. Die Zahl der pro Person ausgewerteten Zellen sollte 1000 für CA und 50 für SCE betragen. Neben CA und SCE können auch MN in zweikernigen Zellen untersucht werden, auch hier sollten 1000 Zellen pro Person erfaßt werden (Arndt und

Obe 1996; 1997). Eine signifikante Erhöhung von CA, SCE und MN in der exponierten verglichen mit der nicht exponierten Gruppe zeigt an, daß die Exposition zu mutagenen Effekten geführt hat, und daß auf Gruppenbasis ein erhöhtes Krebsrisiko vorliegt. Eine solche Aussage wird von der positiven Korrelation zwischen erhöhten Frequenzen spontan auftretender CA in peripheren Lymphozyten von Personengruppen und einem erhöhten Krebsrisiko gestützt (Hagmar et al. 1998).

#### Literatur

- Arndt D, Obe G (Hrsg.) (1996) Methodische Fragen beim Human Population Monitoring in der Cytogenetik. RKI Schriften, MMV Medizin Verlag München, 1/96.
- Arndt D, Obe G (Hrsg.) (1997) Qualitätssicherung in der Zyto- und Molekulargenetik. RKI Schriften, MMV Medizin Verlag München, 1/97.
- Durante M, Furusawa Y, Gotoh E (1998) A simple method for simultaneous interphase-metaphase chromosome analysis in biodosimetry. *Int J Radiat Biol* 74, 457-462.
- Fenech M (1998) Important variables that influence base-line micronucleus frequency in cytokinesis-blocked lymphocytes – a biomarker for DNA damage in human populations. *Mutation Res* 404, 155-165.
- Friedberg EC, Walker G., Siede W (1995) DNA Repair and Mutagenesis. ADM Press, Washington D.C.
- Gray JW, Pinkel D, Brown JM (1994) Review. Fluorescence in situ hybridization in cancer and radiation biology. *Radiat Res* 137, 275-289.
- Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U, Brogger A, Knudsen LE, Norppa H, Reuterwall C (1998) Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH), *Cancer Res* 58, 4117-4121.
- Harms-Ringdahl M (1998) Some aspects on radiation induced transmissible genomic instability. *Mutation Res* 404, 27-33.
- Holmquist GP (1992) Review Article: Chromosome bands, their chromatin flavors, and their functional features. *Am J Hum Genet* 51, 17-37.
- International Atomic Energy Agency (1986) Biological Dosimetry: Chromosomal Aberration Analysis for Dose Assessment, Technical Reports Series 260, IAEA, Vienna.
- Ishidate M Jr, Miura KF, Sofuni T (1998) Chromosome aberration assays in genetic toxicology testing in vitro. *Mutation Res* 404, 167-172.
- Kirkland D (1998) Chromosome aberration testing in genetic toxicology – past, present and future. *Mutation Res* 104, 173-185.
- Lambert B, Holmberg K, Hackman P, Wennborg A (1998) Radiation induced chromosomal instability in human T-lymphocytes. *Mutation Res* 405, 161-170.
- Levan A (1938) The effect of colchicine on root mitoses in *Allium*. *Hereditas* 24, 471-486.
- Müller W-U, Streffer C (1994) Micronucleus assays. *Adv. Mutag. Res* 5, 1-133.
- Natarajan AT, Obe G (1999) Biological dosimetry of absorbed radiation dose based on the frequencies of chromosomal aberrations in human lymphocytes. In: Baumstark-Khan C, Kozubek S, Horneck G (Eds.) *Fundamentals for the Assessment of Risks from Environmental Radiation*. NATO Science Series, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp. 179-186.
- Obe G, Johannes C, Schulte-Frohlinde D (1992) DNA double-strand breaks induced by sparsely ionizing radiation and endonucleases as critical lesions for cell death, chromosomal aberrations, mutations and oncogenic transformation. *Mutagenesis* 7, 3-12.
- Schunck C, Obe G (1995) Neocarzinostatin induces chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells. *Mutagenesis* 10, 37-42.
- Singer B, Grunberger D (1983) *Molecular Biology of Mutagens and Carcinogens*. Plenum Press, New York.

Für die Zusammenstellung der Bilder danken wir Herrn Dr. C. Johannes und Herrn Dr. C. Schunck.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. Obe  
 FB 9 Genetik, Universität-GH Essen  
 Universitätsstraße 5  
 D-45117 Essen  
 Tel 0049 (0)201 183-3388  
 Fax 0049 (0)201 183-2866  
 guenter.obe@uni-essen.de

Anzeige