

Chromosomenstörungen und -aberrationen

Peter N. Robinson

Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik
Charité Universitätsmedizin Berlin

14. Oktober 2015

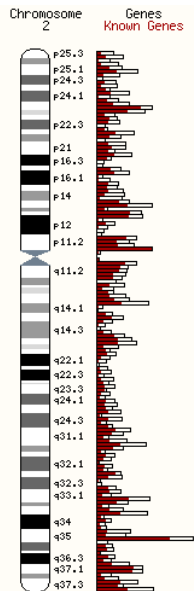
Diese Vorlesung

- Chromosomenstruktur
- Chromosomenanalyse
- Zellzyklus (Rückblick)
- Chromosomenaberrationen

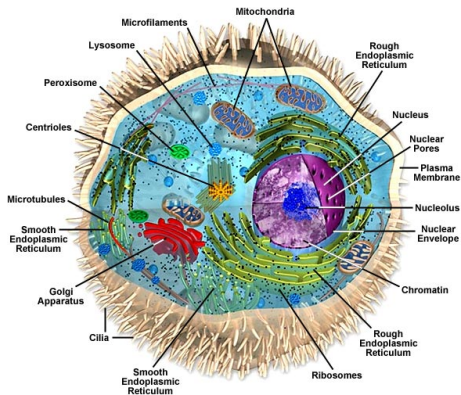
Chromosomen

Ein Verständnis von Chromosomenstruktur und -replikation ist wichtig für die folgenden Themen in der Wissenschaft bzw. Medizin:

- die Evolution
- genetische Kopplung (und somit Identifikation von Krankheitsgenen usw.)
- Steuerung der Genexpression
- Chromosomenanomalien



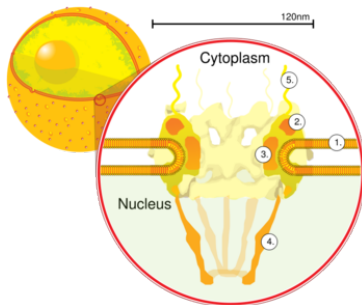
Die eukaryontische Zelle



eukaryotische Zelle

- Im Zellkern wird die genetische Information gespeichert und bei Bedarf abgelesen (Transkription).
- Im Zytoplasma werden die mRNAs (Produkte der Transkription) als Matrize für die Protein-Synthese verwendet.

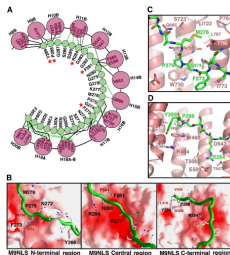
Kernporen



- Kernhülle wird von Kernporen-Komplexen durchbrochen
- Diese Komplexe bestehen aus > 100 Proteinen
- Geregelter Transport von Stoffen in den Zellkern und aus dem Zellkern heraus, vor allem:
 - 1 Nach außen: mRNA-Moleküle
 - 2 Nach innen: Proteine

Kernlokalisationssequenz

- Woher “weiß” ein Protein, dass es zum Kern transportiert werden muss?
- NLS: nuclear localization signal or sequence



Beispiel: vom Protein Kap β 2 erkannte NLS

- Grün: NLS Aminosäurenreste
- Rosa: Helices des Kernporenproteins Kap β 2
- Kontakte zw. NLS und Kap β 2 vermitteln den Transport

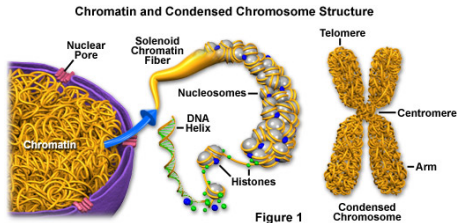
NLS: Hausarbeit

Verschiedene Klassen von NLS haben charakteristische Aminosäuresequenzen, die mithilfe von regulären Ausdrücken angegeben werden können.

Ausdruck	Bedeutung
x(3)	x-x-x (drei beliebige Aminosäuren)
x(2,4)	x-x oder x-x-x oder x-x-x-x (2 bis 4 beliebige Aminosäuren)
A(3)	A-A-A (drei Alaninreste)
[CH]	ein Cystein oder ein Histidin

- Für die erste Hausaufgabe sollen Sie zwei Themen bearbeiten: NLS-Suche bei Prosite mittels regulärer Ausdrücke & eine Analyse von repetitiven Sequenzbereichen auf Chromosomen (mehr dazu später).

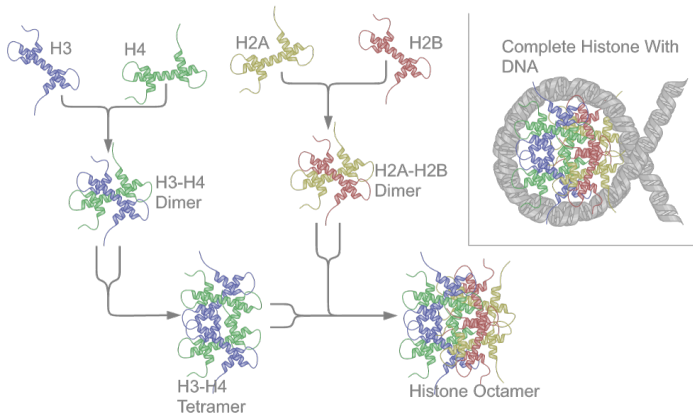
Chromatin



Chromo- = Farbe

- Das Chromatin besteht im Wesentlichen aus drei Komponenten:
1) DNA, 2) Histonen und 3) Nicht-Histon-Proteinen
- Die Struktur von Chromatin wird hauptsächlich durch Interaktionen zwischen der DNA und den Histonen bestimmt

Histone



- Fünf Histonarten: H1, H2A, H2B, H3, H4
- H2A und H2B bilden stabile Dimere, H3 und H4 bilden Tetramere
- Histonoktomer aus je zwei Histonen H2A, H2B, H3, H4

Histone

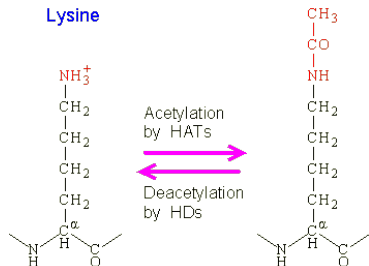
Histone gehören zu den am höchsten konservierten Proteine

- z.B. sind die Sequenzen für Histon 3.3 für *Oryza sativa subsp. japonica* (Reis) und *Homo sapiens sapiens* nahezu identisch:

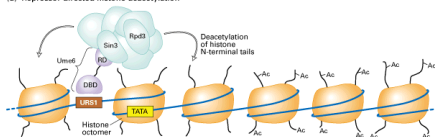
```
Score = 263 bits (673), Expect = 6e-96, Method: Compositional matrix adjust.  
Identities = 130/136 (96%), Positives = 134/136 (99%), Gaps = 0/136 (0%)
```

```
Query 1 MARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPTTGGVKKPHRYRPGTVALREIRKYQKSTE 60  
MARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAP+TGGVKKPHRYRPGTVALREIR+YQKSTE  
Sbjct 1 MARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPSTGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTE 60  
  
Query 61 LLIRKLPFQRLVREIAQDFKTDLRFQSHAVLALQEAAEAYLVGLFEDTNLCAIHAKRVTI 120  
LLIRKLPFQRLVREIAQDFKTDLRFQS A+ ALQEA+EAYLVGLFEDTNLCAIHAKRVTI  
Sbjct 61 LLIRKLPFQRLVREIAQDFKTDLRFQSA AIGALQEASEAYLVGLFEDTNLCAIHAKRVTI 120  
  
Query 121 MPKDIQLARRIRGERA 136  
MPKDIQLARRIRGERA  
Sbjct 121 MPKDIQLARRIRGERA 136
```

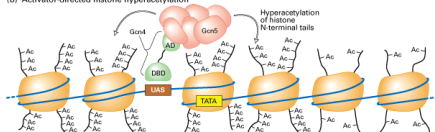
Histone: Acetylierungen



(a) Repressor-directed histone deacetylation

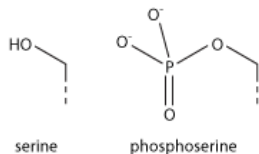


(b) Activator-directed histone hyperacetylation



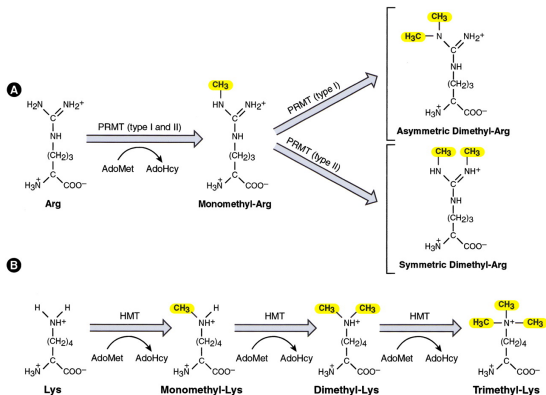
- Histon-Acetyltransferasen (**HATs**) übertragen Acetylgruppen auf Lysinreste in den Histonen H2A, H2B, H3 und H4
- Histon-Deacetylasen (**HDACs**) können die Acetylierungen wieder entfernen
- Geläufige Abkürzung: H3K16ac: Acetylierung des Lysinrestes an Position 16 des H3
- Acetylierte Histone findet man in **aktiv** transkribierten Chromatinabschnitten

Histone: Phosphorylierung



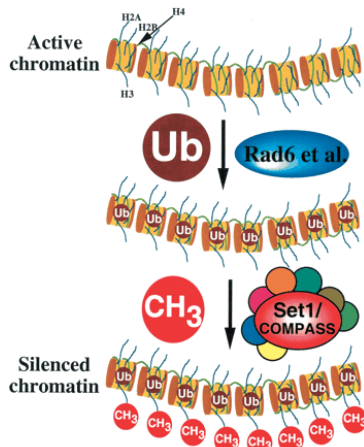
- Phosphorylierung des Histons H3 an Serin-10 und Serin-28 ist über alle Eukaryonten konserviert
- Erhöhte Phosphorylierung korreliert mit aktiver Transkription und mit Zellwachstum
- Proteinkinasen übertragen Phosphatgruppen.
- Die hinzugefügten Phosphatgruppen können von Phosphatasen entfernt werden

Histone: Methylierung



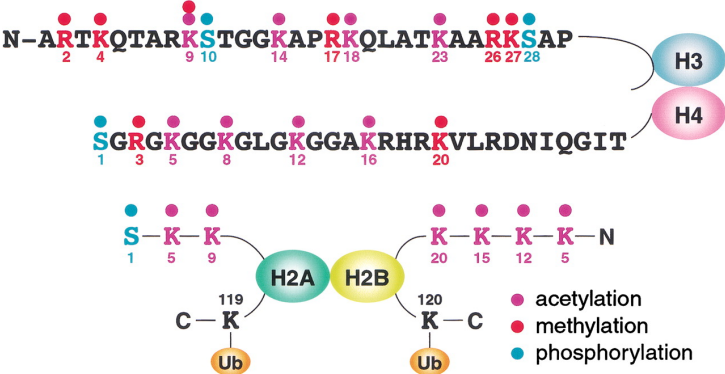
- Modifizierte Lysinreste können mono-, di- or tri-methyliert sein (unterschiedliche Funktion)
- (De)methylierung der Histone regelt die transkriptionelle Aktivität durch Konformationsänderungen der Histon-“Schwänze”, wodurch Transkriptionsfaktoren Zugang zur DNA bekommen können.

Histone: Ubiquitinierung



- 1 Rad6 erkennt H2B und fügt ihm eine Ubiquitin-Gruppe an Lysin-123 an
- 2 H2BK123ub ist dann ein Erkennungssignal für Set1/COMPASS
- 3 Hierdurch wird die Methylierung an H3K4 katalysiert
- 4 Das Ergebnis ist eine Reduktion der transkriptionellen Aktivität

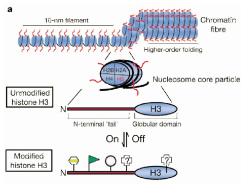
Der Histon-Code



- Posttranskriptionale Modifikationen an den Histonschwänzen

Der Histon-Code

The "Histone Code" Hypothesis (Strahl and Allis, 2000, Nature, vol. 403, 41-45)



Histone tails can be modified in many different ways...

🚩 = Lys acetylation (HAT/HDAC)

🟡 = Lys/Arg Methylation (HMT)

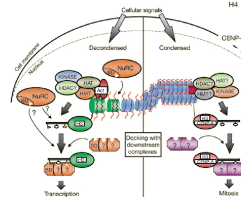
🔴 = Ser/Thr phosphorylation (kinase/phosphatase)

Ubiquitination is also observed, as well as modification of DNA or of transcription factors.

... and these modifications are associated with many different cellular functions ...

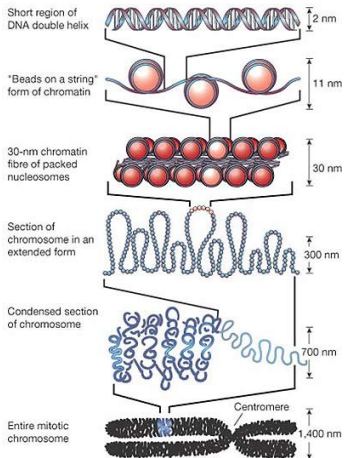


Residue	N terminus	Modification state	Associated protein/module	Function
4	4	Unmodified	Sd5/Sd4/Epl	Binding
9	9	Acetylated	Bromodomain	Transcription
10	10	Acetylated	?	Histone deposition?
14	14	Phosphorylated	SAC/Condensin1	Mitosis/meiosis
18	18	Phosphorylated	?	Transcription
23	23	Methylated	?	Transcription?
27	27	High-order combinations	?	?
28	28	Acetylated	?	Transcription
29	29	Acetylated	PCAF?	Histone deposition
30	30	Phosphorylated	?	Mitosis



... probably because modifying enzymes, nucleosome remodeling complexes (NuRCs) and downstream effector complexes "read" each others' "marks" on the histone tails.

Chromosomenstruktur

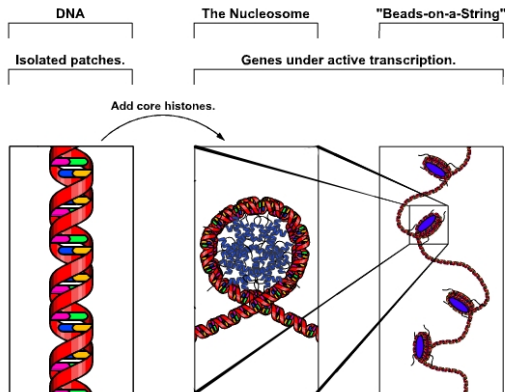


Bildquelle: UC Davis

Chromosomen haben verschiedene Organisationsebenen

Nukleosom

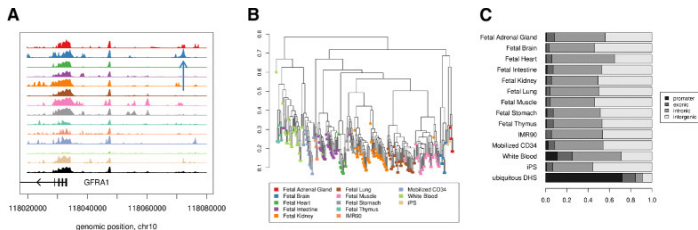
- Grundeinheit der Verpackung des Chromatins: das **Nukleosom** mit 8 Histonen
- benachbarte Nukleosome sind über einen kurzen DNA-Abschnitt (spacer) miteinander verbunden → **Perlenschnur**



Bildquelle: Wikipedia Commons

DNase Hypersensitivität und Nukleosome

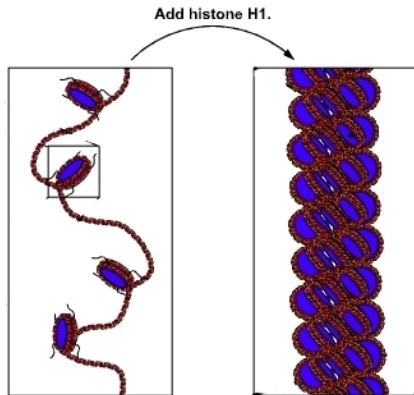
DNase I Hypersensitivität ist ein Maß der Chromatinzugänglichkeit. DNase Hypersensitive Stellen (DHS) sind kurze Chromatinbereiche, welche eine erhöhte Anfälligkeit für DNase I vermittelte Spaltung aufweisen. DHS kommen typischerweise in **nukleosomfreien** Regionen vor und widerspiegeln Transkriptionsfaktorbindung.



Ibn-Salem J (2014) Deletions of chromosomal regulatory boundaries are associated with congenital disease *Genome Biol* **15**(9):423

30 nm-fasern

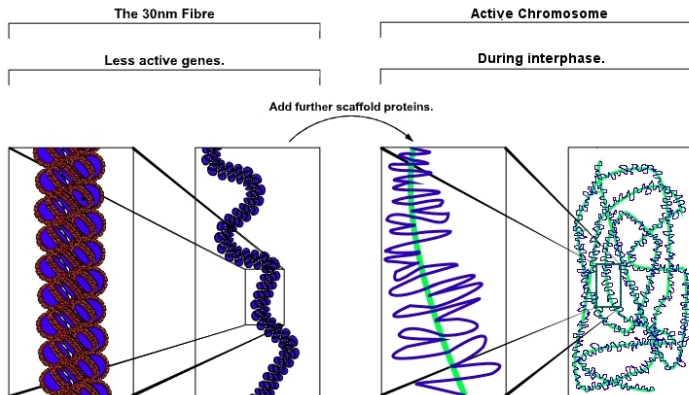
- Die Perlenschnur hat einen \emptyset von 10 nm
- Spiralisiert zur **Fasern** mit $\emptyset = 30$ nm
- “30 nm-Filament”



Bildquelle: Wikipedia Commons

Chromatin-Schleifen

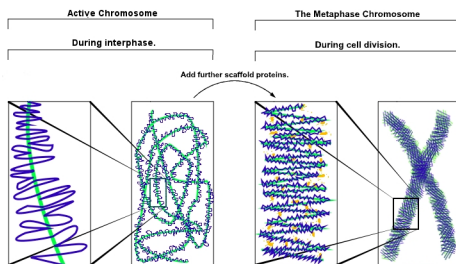
- Das Interphasechromosom besteht aus solchen 30 nm Ø Fasern, die in großen Schleifen angeordnet sind



Bildquelle: Wikipedia Commons

Und noch weitere Schleifen

- Das Metaphasechromosom ist noch weit stärker kondensiert, die DNA ist auf etwa $\frac{1}{10.000}$ ihrer vollständig ausgestreckten Länge verkürzt.
- Chromatinschleifen ($\approx 70\text{kb}$) sind an ein zentrales Gerüst angeheftet, das aus Nucleohistonproteinen besteht
- Scaffold-attachment regions (SAR): Bereiche von $> 100\text{ bp}$ mit hohem AT-Gehalt, die an das Gerüst haften.



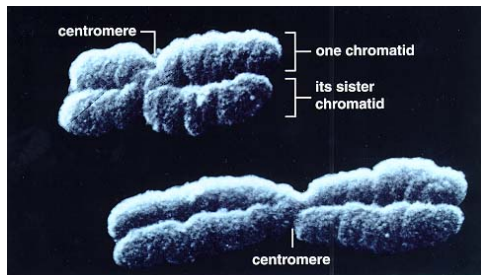
Bildquelle: Wikipedia Commons

Strukturelemente der Chromosomen

- Zentromer
- Telomer
- Replikationsursprung
- Gene, regulatorische Elemente
- ? "Junk DNA"

Zentromer

- Jedes Chromosom besitzt ein einziges Zentromer
- Chromatiden (Mitose, Meiose) hängen am Zentromer zusammen

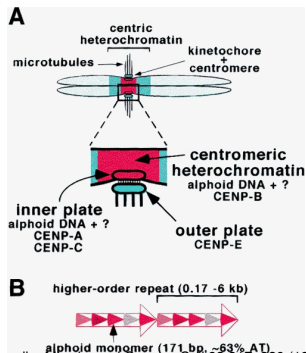


TCACATGAT	80-90bp	TGATTTCCGAA
AGTGTACTA	> 90% A+T	ACTAAAGGCTT
I	II	III

Sequenz eines Hefezentromers

Zentromer (*H. sapiens*)

- **α -Satelliten-DNA**: Tandemartig wiederholte DNA-Sequenzen ($n \times 171 \text{ bp} = 200\text{--}9.000 \text{ kb}$)
- **Kinetochor**: Proteinstrukturen, welche Zentromer-Spindel-Assoziationen und Chromosomenbewegungen vermitteln



Bildquelle: Murphy and Carpen, Cell 93:317-320 (1998)

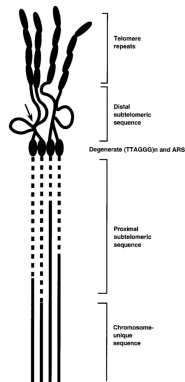
Replikationsursprünge

- DNA: einmal pro Zellzyklus repliziert
- Bestimmte DNA-Sequenzen steuern die Initiation der Replikation
- Replikationsursprünge der Säuger weniger gut bekannt

Telomer

Als Telomere werden die Enden der Chromosomen von Eukaryonten bezeichnet

- Abschluss-Struktur der eukaryontischen Chromosomen
- Mehrere Funktionen:
 - 1 Aufrechterhaltung der Struktur
 - 2 Sicherung einer vollständigen Replikation
 - 3 Chromosomenpositionierung
- Beim Menschen ($TTAGGG$)_n (Short tandem repeats) über 3-20 kb, vor denen noch 100–300 kb telomerassoziierte repetitive DNA-Elemente liegen



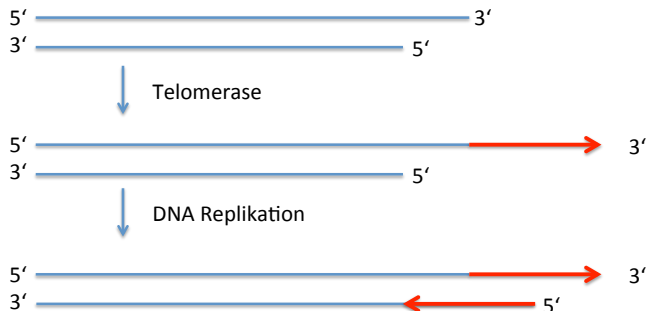
Bildquelle: Flint et al., Hum. Mol. Genet. (1997) 6: 1305-1314.

Telomerase

Die Telomerase verhindert, dass die „Kappen“ der Chromosomen sich nach jeder Zellteilung verkürzen

- DNA-Replikation: $5' \rightarrow 3'$, ausgehend von freier $3'$ -OH-Gruppe
- die DNA- Polymerase benötigt einen RNA-Primer, der sich an die DNA-Matrize bindet, um die DNA- Polymerisation in $5'$ - $3'$ -Richtung zu beginnen
- Nach Beendigung der Polymerisation wird der Primer abgebaut und durch DNA ersetzt.
- Die Primer am äußersten $5'$ -Ende der neusynthetisierten Tochterstränge können nicht ersetzt werden (**„Endreplikationsproblem“**)
- Die Telomerase verhindert, dass bei jeder Zellteilung genetische Informationen verloren gehen.

Telomerase

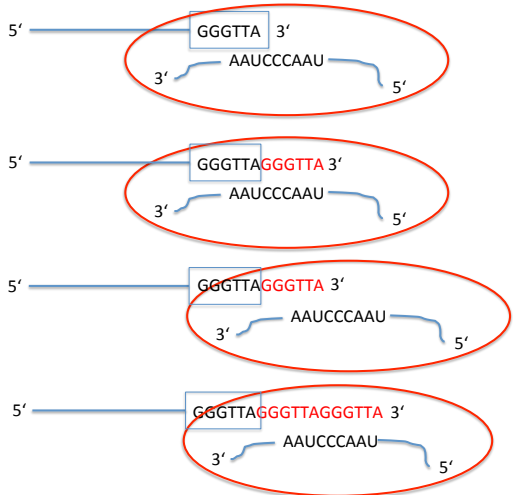


Um ein Telomer zu verlängern...

- verlängert die Telomerase zunächst den längeren Strang
- Dann wird der kürzere Strang wie einen Lagging-Strang verlängert

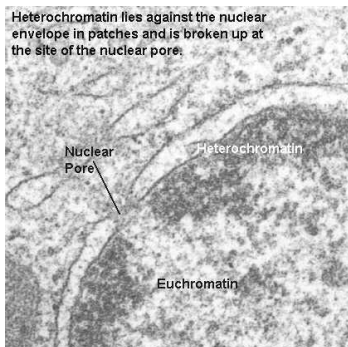
Telomerase

- die Telomerase (roter Kreis) enthält eine interne RNA-Matrize, welche zum wiederholten Sequenzmotif des Telomers revers komplementär ist
- Somit kann die interne RNA-Sequenz der Telomerase als Matrize (Template) für die DNA-Neusynthese dienen
- Durch Translokation der Telomerase kann ein Telomer um mehrere Repeats verlängert werden



Euchromatin vs. Heterochromatin

- Im Interphasekern liegt das meiste Chromatin ausgestreckt, und undeutlich anfärbbar vor → **Euchromatin**
- Ein Teil des Chromatins bleibt stets in einem hoch kondensierten Zustand und bildet dunkel färbbare Bereiche → **Heterochromatin**
- Gene innerhalb des Euchromatin können exprimiert werden, solche innerhalb des Heterochromatins eher nicht
- *Konstitutives* und *fakultatives* Heterochromatin



Chromosomenanalyse

- Nur während Mitose möglich (da Chromosomen sonst unsichtbar)
- z.B. T-Lymphozyten aus Blut
 - ▶ Stimulation mit Phytohämoagglutinin (2-3d)
 - ▶ Gabe von Colchecin ('Spindelgift')
 - ▶ Hypotonische Lsg → Anschwellen der Zellen
 - ▶ Platzen, Fixieren auf Objektträger
 - ▶ Anfärben (G-Bänderung, Q-Bänderung, u.a.)

G-Bänderung

- Giemsa-Färbung
- Dunkle Banden: heterochromatisch, spät-replizierend, AT-reich
- Helle Banden: euchromatisch, früh-replizierend, GC-reich

Human male
G-bands

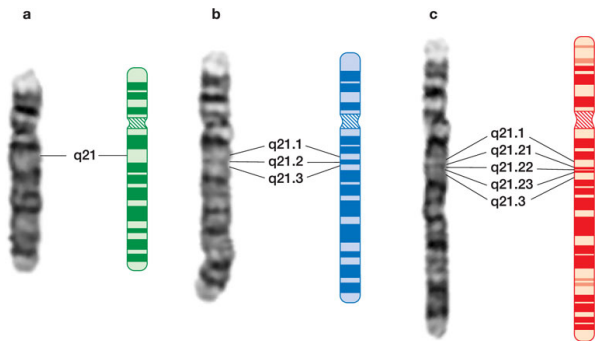


Chromosomenanalyse



Muster der Banden → Identifizierung der Chromosomen

Auflösung



Aus Strachan/Read, *Molekulare Humangenetik*, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

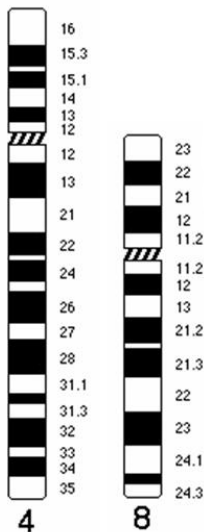
400 (a), 550 (b) und 850 (c) Banden

ISCN-Nomenklatur

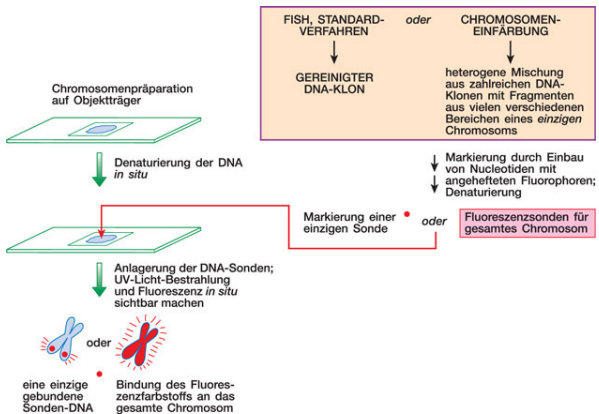
- p-Arm (petit), q-Arm
- p1, p2, p3, . . . , q1, q2, q3 (von zentromer nach telomer gezählt)
- Diese Regionen werden in Banden eingeteilt, z.B 12p11, 12p12 und Subbanden 12p11.1
- Die International System for Cytogenetic Nomenclature hat eine standardisierte Nomenklatur aufgestellt.

Zytopenetische Diagnostik

- Ein Karyotyp ist eine verkürzte Auswertung eines Karyogramms, z.B.
 - ▶ Normal weiblich: 46,XX
 - ▶ Normal männlich 46,XY
 - ▶ Trisomie 21, männlich 47,XY,+21
 - ▶ Turner-Syndrom: 45,X
 - ▶ Klinefelter-Syndrom: 47,XXY
 - ▶ Translokation: 46,XX,t(4,8)(p16;p23)
 - ▶ Deletion: 46,XX,del(2)(q23q32)



FISH

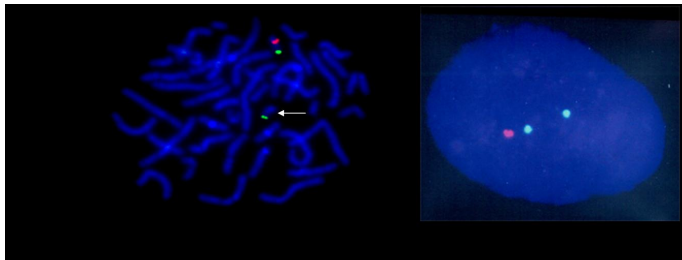


Aus Strachan/Read, Molekulare Humangenetik, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

Bild: wikipedia

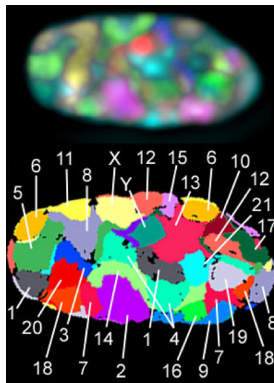
FISH

- ish del(22)(q11.2q11.2)(TUPLE1,D22S553,D22S609,D22S942)-
- Metaphase-FISH (links), Interphase-FISH (rechts)
- 22q11.2 Deletion Syndrome



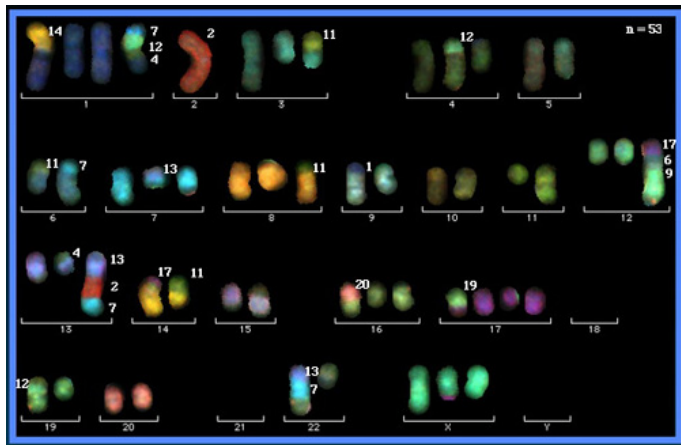
Multiplex-FISH

- Durch geeignete Kombinationen von Farbstoffen und digitale Bildanalyse können alle 24 Chromosomen des Menschen gleichzeitig sichtbar gemacht werden (M-FISH)



Bildquelle: Wiki Commons

M-FISH: Komplexe Rearrangements bei Krebs

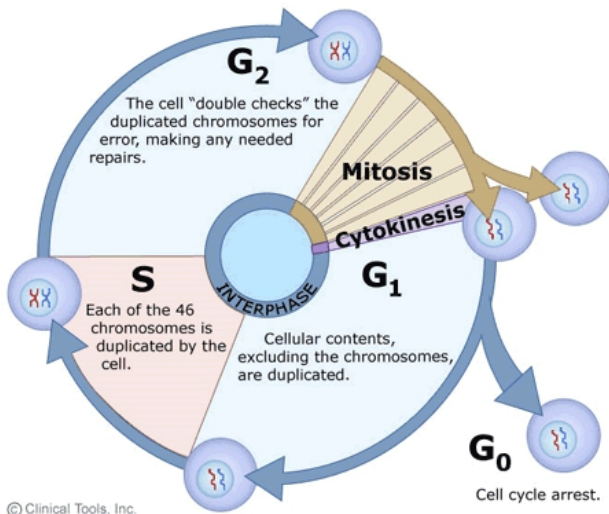


Bildquelle: Homepage Octavian Henegariu, Yale

Meiose und Mitose

Bild:scitable

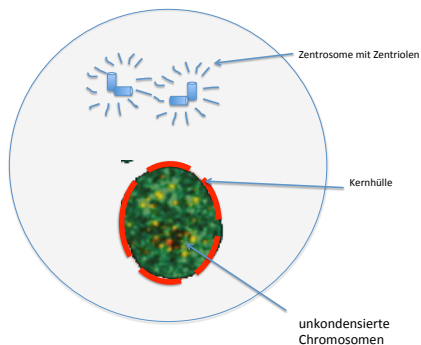
Zellzyklus



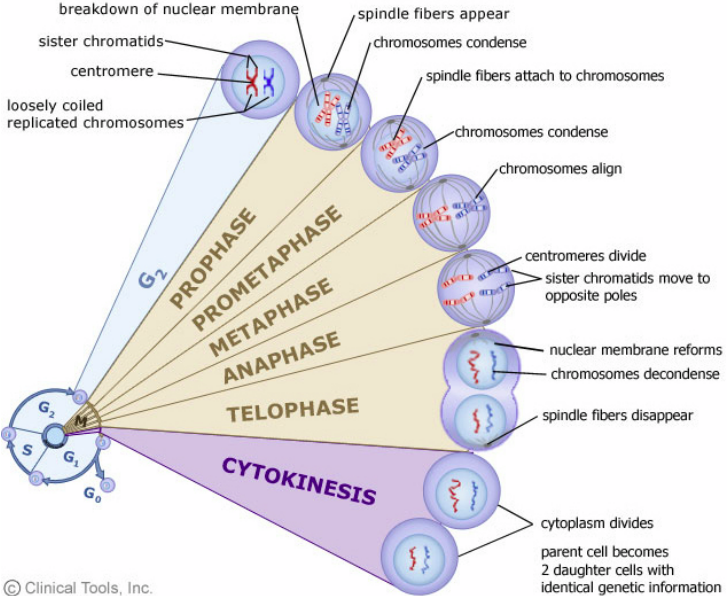
Interphase

- Der Abschnitt zwischen mitotischen Zellteilungen^a
- Kernhülle intakt
- Chromosomen nicht sichtbar

^ad.h., Interphase = G1, S, G2



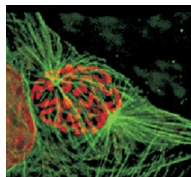
Die Phasen der Mitose



© Clinical Tools, Inc.

Prophase

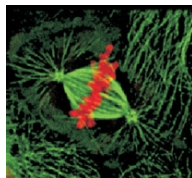
- Chromosomen kondensieren, so dass jedes replizierte Chromosom in Form von zwei identischen, an dem Zentromer zusammengehaltenen Schwesterchromatiden sichtbar ist
- Das Zentrosom dupliziert sich
- Kernhülle löst sich auf



Quelle: Strachan, Read

Metaphase

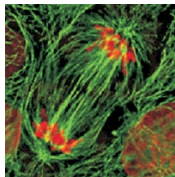
- Chromosomen sind vollständig komprimiert
- Chromosomen befinden sich in der Metaphaseplatte



Quelle: Strachan, Read

Anaphase

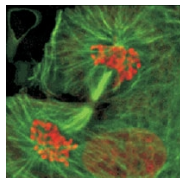
- Jedes Chromosom teilt sich
- Die beiden Chromatiden jedes Chromosoms werden zu den entgegengesetzten Polen gezogen



Quelle: Strachan, Read

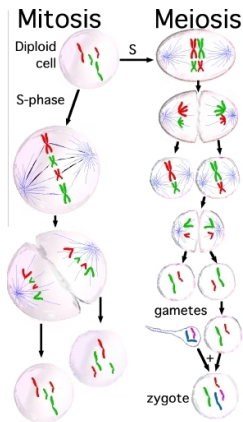
Zytokinese

- Telophase: Chromosomen erreichen die Pole, Kernmembranen bilden sich aus
- Zytokinese: Zytoplasma teilt sich, zwei Tochterzellen entstehen.

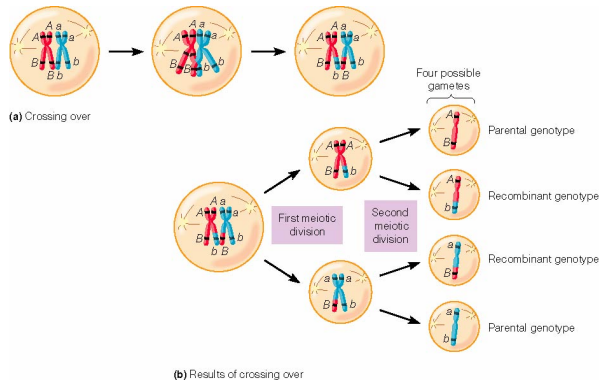


Quelle: Strachan, Read

Meiose vs. Mitose



Meiose



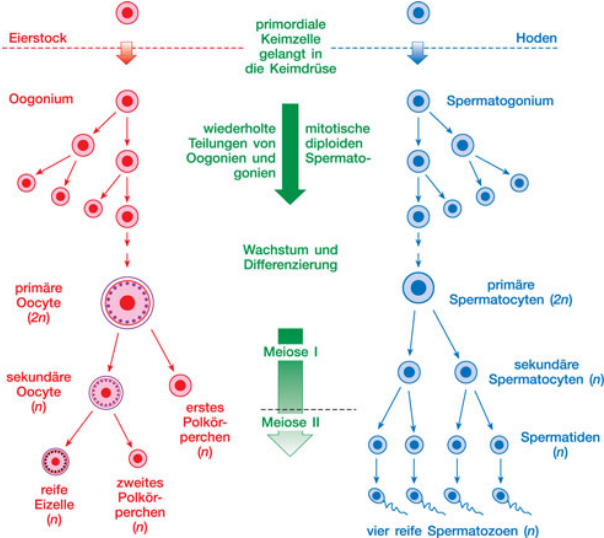
Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. publishing as Benjamin Cummings

Meiose

- Zwei aufeinanderfolgende Zellteilungen, aber nur eine Runde der DNA-Replikation

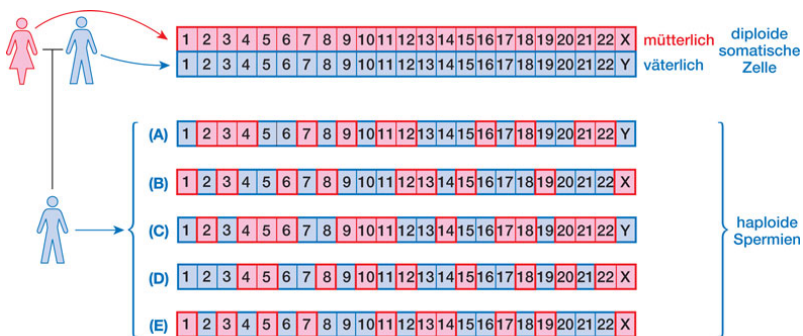
	Mitose	Meiose
Vorkommen	Alle Gewebe	Hoden, Ovarien
Ergebnis	diploid	haploid
Homologenpaarung	nein	ja
Rekombination	nein	ja
Tochterzellen sind ...	genetisch identisch	verschieden

Entwicklung der Keimbahn



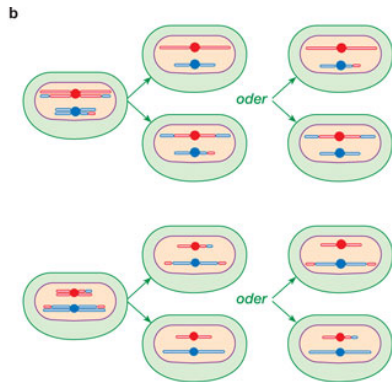
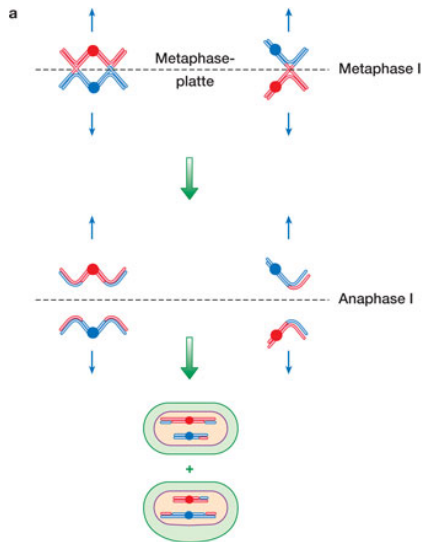
Aus Strachan/Read, Molekulare Humangenetik, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

Verteilung homologer Chromosomen



Aus Strachan/Read, *Molekulare Humangenetik*, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

Rekombination



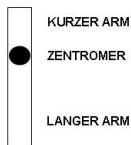
Aus Strachan/Read, Molekulare Humangenetik, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

Chromosomenanomalien

- Numerische Aberrationen
- Translokationen
- Robertson-Translokationen
- Inversionen
- Duplikationen
- Deletionen
- Mikrodeletionen
- ...

Chromosomenanomalien

Chromosomenaberrationen



Numerische Aberrationen

Polyploidie¹

Triploidie (69,XXX,XXY, oder XYY) 1–3% aller angefangenen Schwangerschaften

Aneuploidie

Nullisomie

letal im Präimplantationsstadium

Monosomie

letal im Embryonalstadium

Trisomie

letal außer 13,18,21

Aneuploidie (X oder Y)

47,XXX;47XXY;47,XYY

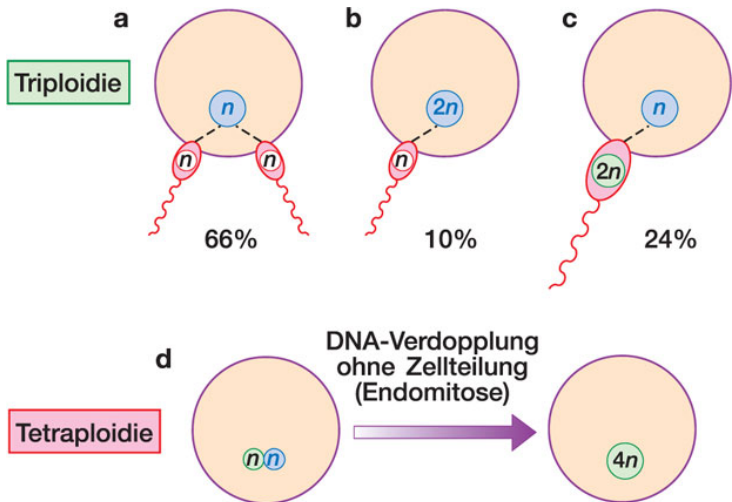
Rel. geringe klinische Probleme

45,X

Turner-Syndrom

¹Ploidie=Zahl der kompletten Chromosomensätze pro Zelle

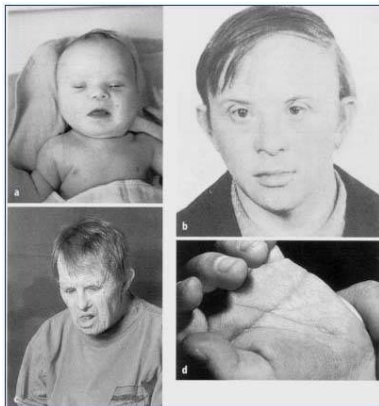
Triploidie



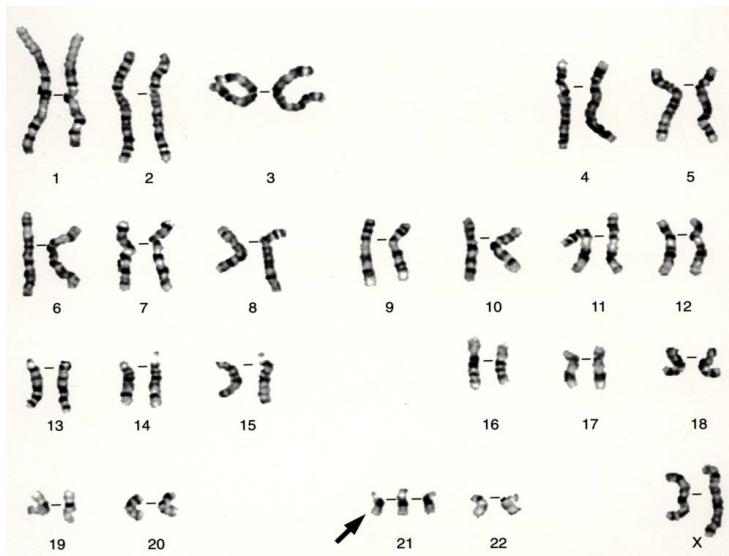
Aus Strachan/Read, *Molekulare Humangenetik*, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

Down-Syndrom

- IQ: 25–50
- 40% Herzfehler
- 70% Myopie
- 78% Hörstörungen
- Duodenalatresie, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Leukämie, Alzheimer, Epilepsie



Down-Syndrom



Freie Trisomie: 47,XX,+21

Down-Syndrom Kritische Region

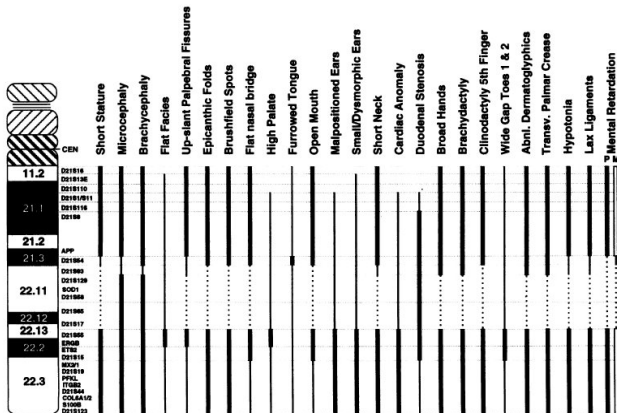
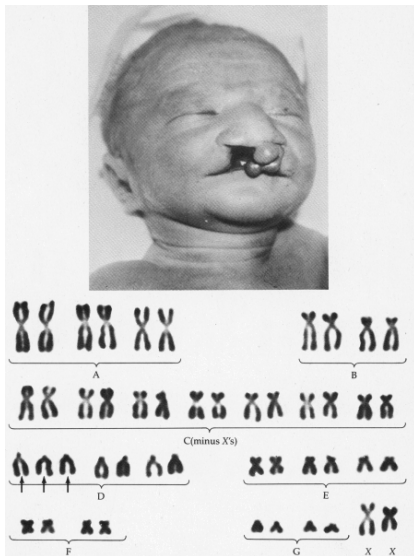


FIG. 2. Phenotypic map of 25 features associated with DS (see text for description and discussion of figure).

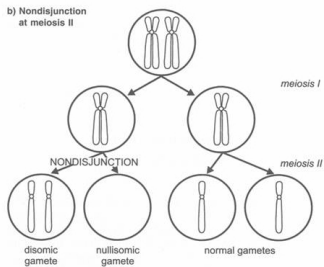
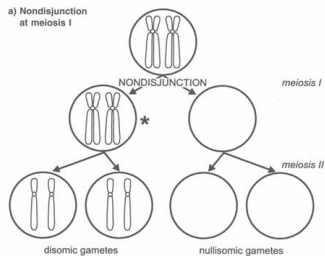
Quelle: Korenberg et al. PNAS 91 (11): 4997. (1994)

Patau-Syndrom



47,XX,+13: Gaumenspalte, Leistenbruch, Polydaktylie, Vorhofseptumdefekt

Nondisjunction



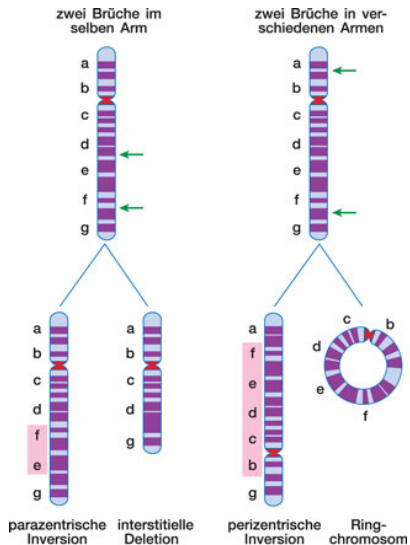
Quelle: Gardner and Sutherland, 2004

Mosaik

- Mosaikformen von Monosomien oder Trisomien können aufgrund von Chromosomenfehlverteilung während der frühen Keimesentwicklung entstehen

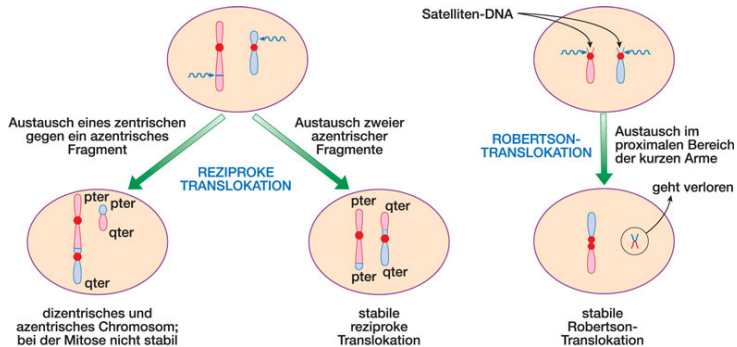


Chromosomenbrüche



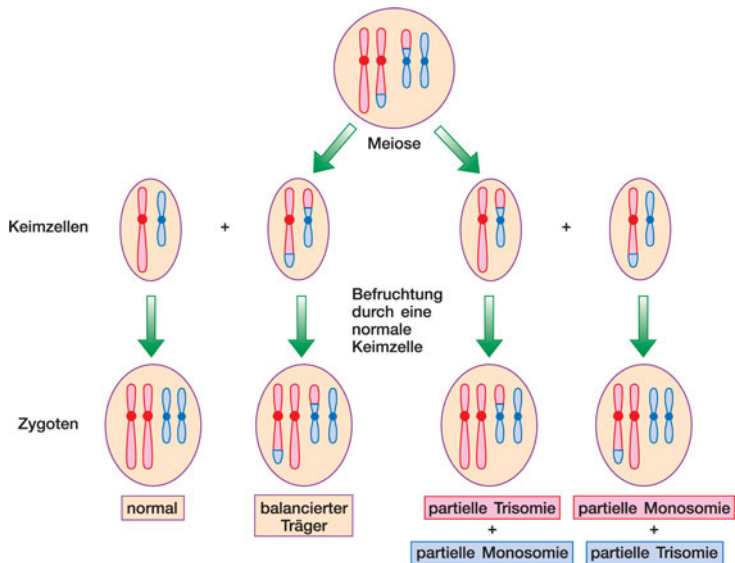
Aus Strachan/Read, Molekulare Humangenetik, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

Translokationen



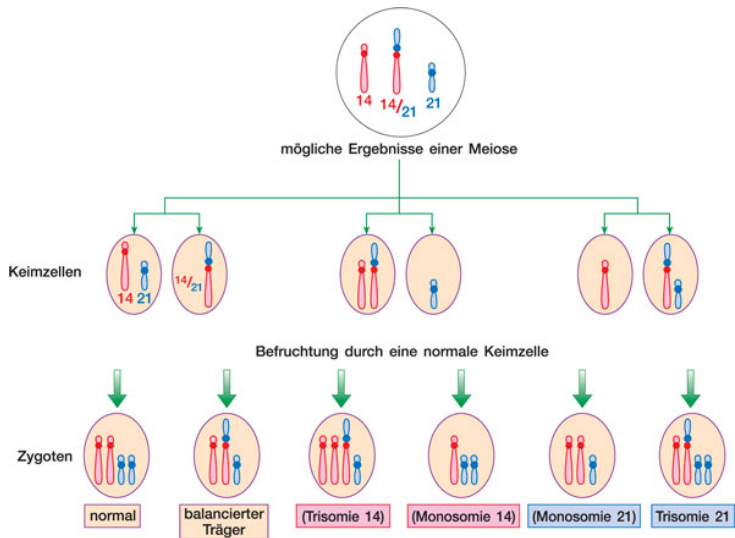
Aus Strachan/Read, Molekulare Humangenetik, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

Translokationen



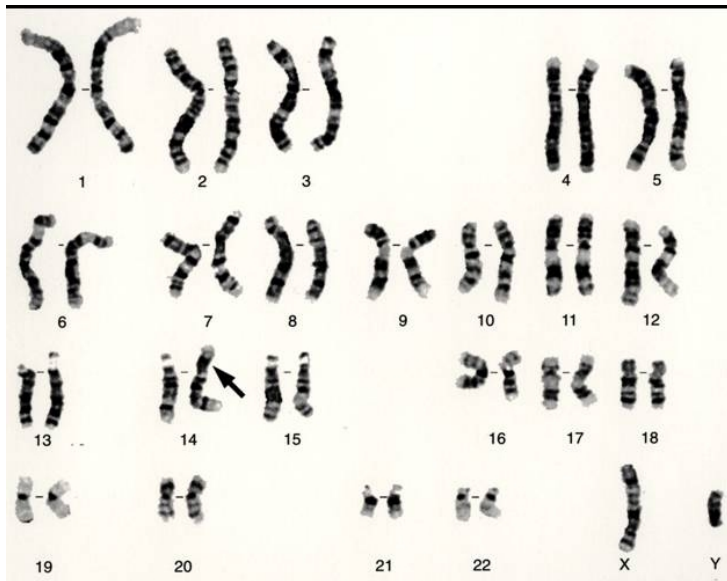
Aus Strachan/Read, Molekulare Humangenetik, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

Translokationen



Aus Strachan/Read, Molekulare Humangenetik, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

Down-Syndrom bei Robertson-Translokation



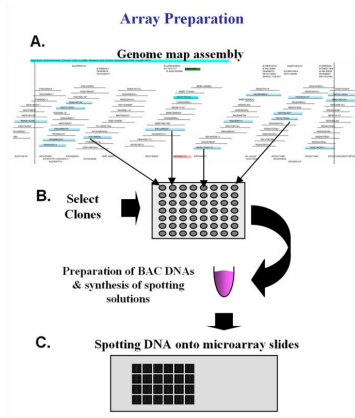
Unbalancierte Translokation: 46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21

Mikrodeletionssyndrome

- Deletionen sind so klein (< 5 Mb) dass sie nicht durch routinemäßige konventionelle Zytogenetik zu erfassen sind
- "Contiguous gene syndromes": Deletion von mehreren nebeneinander liegenden Genen
- Diagnostik: gezielt durch FISH, neuerdings auch genomweit durch Array-CGH

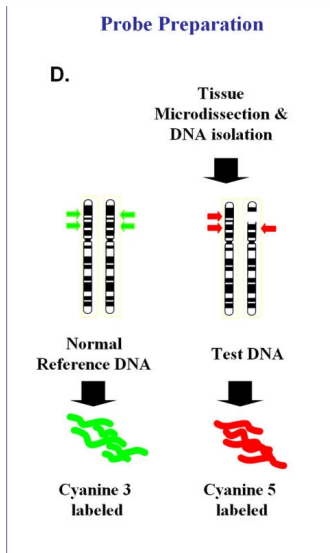
Array-CGH

- Comparative Genomic Hybridization



Bildquelle: Garnis et al. Molecular Cancer 2004 3:9

Array-CGH



Bildquelle: Garnis et al. Molecular Cancer 2004 3:9

Array-CGH

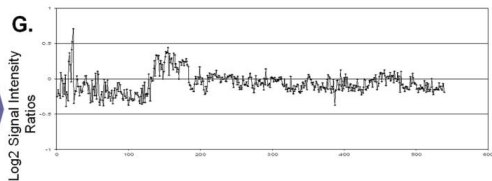
E. Co-hybridization of normal and test DNA probes

F. Image analysis

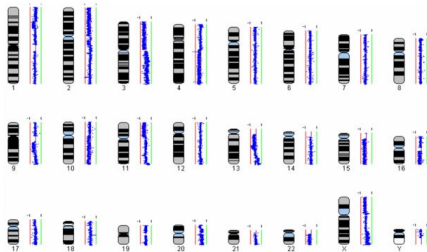


Specialized software programs
convert scanned images to
graphic displays

G.

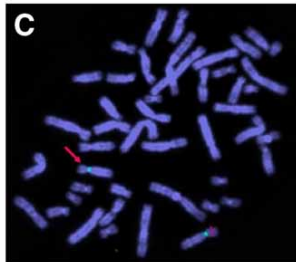
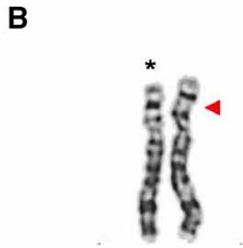
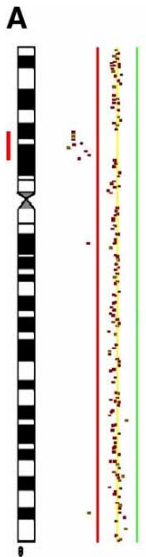


H.



Bildquelle: Garnis et al. Molecular Cancer 2004 3:9

Array-CGH: del 8p21



Bildquelle: Klopocki et al. Am J Med Genet 140A:873–877, 2006

Low-copy repeats

Low-copy repeats (LCR)

Low-copy repeats bezeichnen regionspezifische DNA-Blöcke von 10–200 Kilobasen, die eine Ähnlichkeit untereinander von 95% bis 97% aufweisen. Es handelt sich hierbei um duplizierte Sequenzen, welche 5-10% des menschlichen Genoms ausmachen. Sie können Gene, Pseudogene, endogene virale Sequenzen enthalten und kommen bevorzugt in Zentromer-/Telomernähe vor.

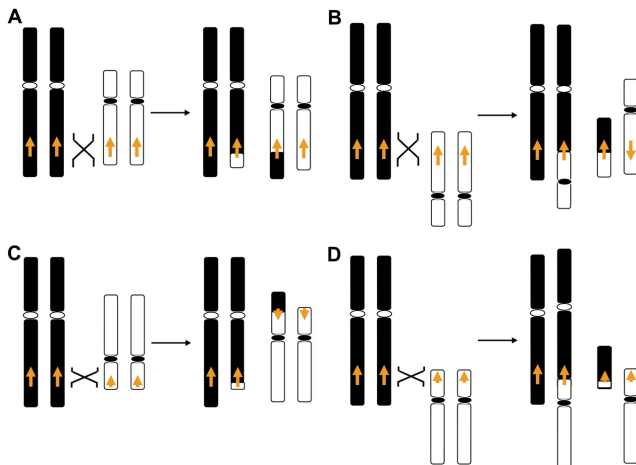


Abbildung: Nicht allelische homologe Rekombination (NAHR).

Abbildung aus Ou Z et al. (2011) Observation and prediction of recurrent human translocations mediated by NAHR between nonhomologous chromosomes. *Genome Res* 21:33-46.

Genomkrankheiten

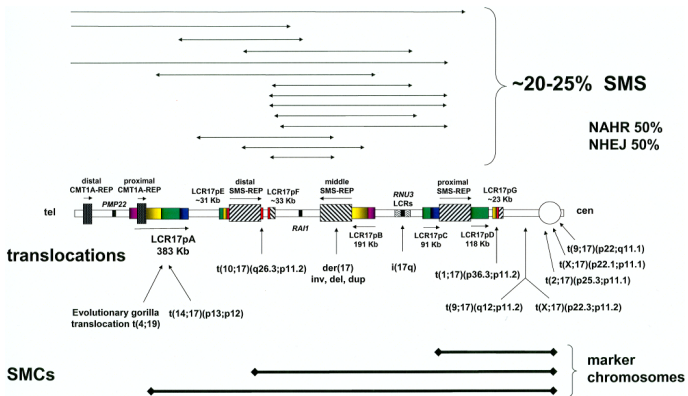
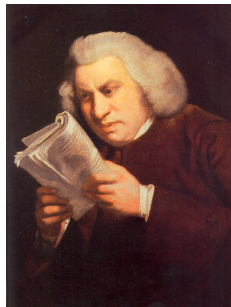


Abbildung: Komplexe genomische Architektur im Bereich von Chromosom 17p. aus Lupski JR, Stankiewicz P PLoS Genet 1(6): e49. doi:10.1371/journal.pgen.0010049.

The End of the Lecture as We Know It

- Kontakt:
peter.robinson@charite.de
- Strachan und Read Kapitel 2



Lectures were once useful; but now, when all can read, and books are so numerous, lectures are unnecessary. If your attention fails, and you miss a part of a lecture, it is lost; you cannot go back as you do upon a book... People have nowadays got a strange opinion that everything should be taught by lectures. Now, I cannot see that lectures can do as much good as reading the books from which the lectures are taken. I know nothing that can be best taught by lectures, except where experiments are to be shown. You may teach chymistry by lectures. You might teach making shoes by lectures!

Samuel Johnson, quoted in Boswell's Life of Johnson (1791).