

Vorbereitung – Vererbung von Genomen III

Bei der Vererbung von Merkmalen haben Sie bereits einige Abweichungen von den Mendelschen Regeln kennengelernt: Epistasie, Pleiotropie, unvollständige Dominanz und multiple Allele. In dieser Lektion werden wir das Thema vertiefen und erklären, warum die Vererbung von Genen, die auf den Geschlechtschromosomen oder ausserhalb des Zellkerns liegen, nicht den Mendelschen Regeln folgt. Ausserdem werden Sie lernen, was man unter dem Begriff „genomic imprinting“ versteht.

Lernziele der Lektion

- Sie können die Eigenarten der geschlechtsgekoppelten Vererbung nennen und ein Beispiel geben.
- Sie können den Prozess der X-Inaktivierung beschreiben und an einem Beispiel erläutern.
- Sie können den Begriff „Linkage“ definieren und ein Beispiel geben.
- Sie können erklären, warum gekoppelte Gene nicht unabhängig verteilt werden, wie sie aber trotzdem getrennt werden können.
- Sie können erklären, wie Rekombination zur genetischen Variabilität beiträgt.
- Sie können den Begriff genomische Prägung (genomic imprinting) definieren und an einem Beispiel erklären.
- Sie können den Begriff „Mitochondriale Vererbung“ erklären und ein Beispiel geben.
- Sie können erklären, warum die Vererbung von Genen, die ausserhalb des Nucleus vorkommen, nicht den Mendelschen Regeln folgt.

Kreuzungsexperimente mit *Drosophila* zeigten erste Abweichungen von den Mendelschen Regeln

Gregor Mendel stellte zwar anhand seiner Experimente mit Erbsen seine drei Regeln der Vererbung auf, konnte aber nicht erklären, welche „Faktoren“ für die Vererbung von Merkmalen verantwortlich waren. Als Zellbiologen Ende des 19. Jahrhunderts mithilfe neuer mikroskopischer Methoden die Prozesse der Mitose und Meiose entdeckten, vermuteten Sie, dass das Verhalten der Chromosomen mit den von Mendel beobachteten Vererbungsmustern zusammenhing. Der Biologe Thomas Hunt Morgan überprüfte die sogenannte Chromosomentheorie durch Kreuzungsversuche mit der Fliege *Drosophila melanogaster*. Diese Spezies vermehrt sich rasch, hat viele Nachkommen und nur 4 Chromosomenpaare (3 Autosomenpaare und ein Paar Gonosomen (Geschlechtschromosomen) – Weibchen mit XX, Männchen mit XY). Morgan machte sich auf die Suche nach sichtbaren Unterschieden bei den Fliegen, er suchte also nach Mutanten. Er fand ein Männchen mit weissen (Mutant) statt der normalen roten Augen (Wildtyp, d.h. die Form, wie sie natürlich vorkommt). Morgan führte für die Bezeichnung von Allelen die folgende Schreibweise ein:

w = Allel mit Mutation, codiert für weisse Augen

w⁺ = Wildtypallel (codiert für rote Augen)

Die Kreuzung des weissäugigen Männchens mit einem Wildtypweibchen ergab in der Filialgeneration 1 (F₁) nur Nachkommen mit roten Augen: das Merkmal weisse Augen ist demnach rezessiv (Abb. 15.4). Die Kreuzung der Nachkommen aus der F₁-Generation untereinander ergab das typische (Mendelsche) phänotypische Verhältnis von 1:3 (weiss:rot). Allerdings waren alle weissäugigen Fliegen in der F₂-Generation Männchen – die Weibchen waren alle wildtypisch, also rotäugig. Daraus schloss Morgan, dass die Augenfarbe mit dem Geschlecht in Verbindung steht. Tatsächlich befindet sich das Gen, das rote Augen bewirkt, auf dem X-Chromosom – Weibchen haben zwei X-Chromosomen und können eine Mutation auf einem Chromosom über das zweite vorhandene Wildtypallel kompensieren. Auf dem Y-Chromosom gibt es keinen entsprechenden Genort.

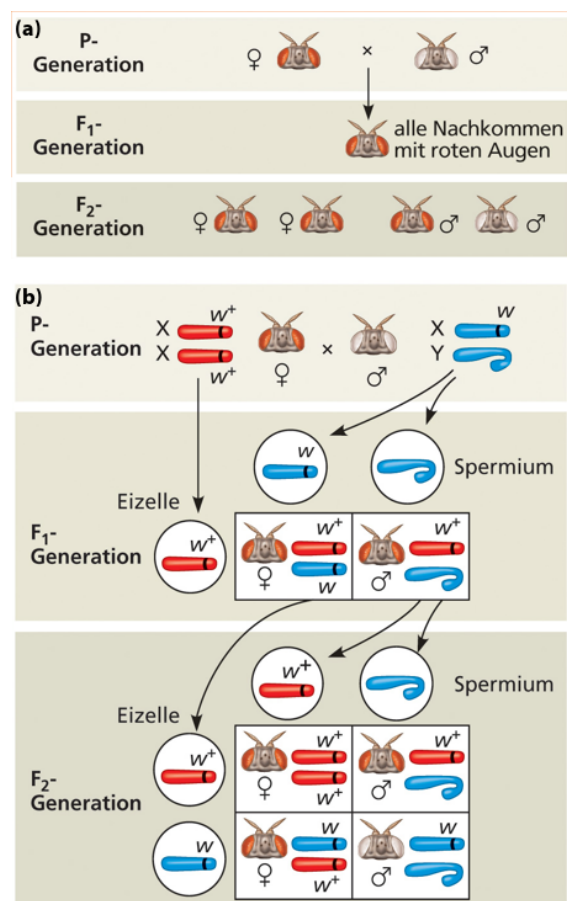


Abbildung 15.4: Ergebnis einer Kreuzung von Tauflieden für ein geschlechtsgebundenes Merkmal. (a) Morgan beobachtete, dass bei der Kreuzung einer rotäugigen weiblichen mit einer weissäugigen männlichen Fliege alle Nachkommen rotäugig waren. In der F₂-Generation waren aber nur männliche Nachkommen weissäugig. (b) Das liess sich dadurch erklären, dass das Gen für die Augenfarbe auf dem X-Chromosom liegt, wie in den Punnett-Quadrat dargestellt. (adaptiert von Abbildung 15.4, Biologie, Campbell, 8. Aufl.)

Die Vererbung geschlechtsgebundener Gene beim Menschen

Obwohl zwischen den beiden Geschlechtern bei Menschen viele physiologische und anatomische Unterschiede existieren, ist ihre genetische Grundlage sehr simpel: Männer haben von ihrer Mutter ein X-Chromosom und von ihrem Vater ein Y-Chromosom geerbt. Frauen erben von beiden Eltern ein X-Chromosom.

Das X-Chromosom trägt neben den geschlechtsrelevanten Genen noch viele weitere Gene, die geschlechtsgebundene Gene genannt werden. Wenn ein geschlechtsgebundenes Merkmal rezessiv ist, wird es von weiblichen Individuen nur ausgeprägt, wenn das dafür verantwortliche Allel auf beiden X-Chromosomen vorhanden ist. Männliche betroffene Individuen haben nur ein X-Chromosom, die Betroffenen können deshalb nicht mit einem zweiten X-Chromosom kompensieren und tragen somit das Merkmal (Abb. 15.7). Sie werden für Allele, die sich auf dem X-Chromosom befinden, hemizygot genannt – nicht homozygot – da sie gar keinen zweiten Genort besitzen. Bekannte Beispiele für geschlechtsgebundene Krankheiten sind Farbenblindheit, Duchenne'sche Muskeldystrophie und Hämophilie (Bluterkrankheit). Sie treten aufgrund der Geschlechtsgebundenheit wesentlich häufiger bei Männern als bei Frauen auf.

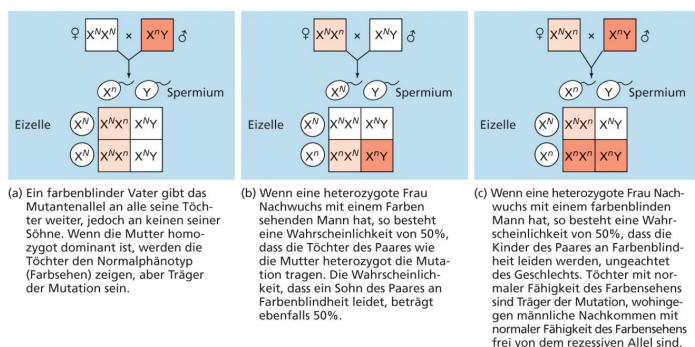


Abbildung 15.7: Die Vererbung geschlechtsgebundener, rezessiver Merkmale. In dieser schematischen Darstellung dient die Farbenblindheit als Beispiel. Das hochgestellte „N“ bezeichnet das dominante Allel für normale Farbsichtigkeit; es liegt auf dem X-Chromosom. Das hochgestellte kleine „n“ bezeichnet das rezessive Allel, dessen Mutation die Farbenblindheit verursacht. Weiße Kästchen zeigen nicht betroffene Individuen an. Hell orangefarbene Kästchen kennzeichnen (phänotypisch gesunde) Allelträger. Dunkel orangefarbene Kästchen geben die farbenblinden Personen an.

Die Inaktivierung eines X-Chromosoms bei weiblichen Säugetieren

Auch wenn weibliche Säugetiere zwei X-Chromosomen besitzen, stellen sie nicht die doppelte Menge an X-codierten Genprodukten her. Früh während der Embryonalentwicklung wird in jeder Zelle zufällig eines der X-Chromosomen inaktiviert – d.h. es verdichtet sich zum sogenannten Barr-Körperchen und seine Gene werden nicht mehr transkribiert. Die genaue Steuerung dieses Prozesses ist noch unbekannt, man weiss jedoch, dass Cytosinmethylierungen dabei eine Rolle spielen (siehe Lektion „Interpretation von Genomen IV“). Welches der beiden X-Chromosome einer Zelle inaktiviert wurde, wird auch bei der Zellteilung beibehalten. Alle weiblichen Säugetiere sind deshalb sogenannte Mosaik: Tragen sie auf einem X-Chromosom ein Allel für ein rezessives Merkmal (z. B. eine Schweissdrüsen-Fehlentwicklung), so zeigt sich das Merkmal im Körper nur stellenweise nämlich dort, wo das „gesunde“ X inaktiviert wurde. Ein bekanntes Beispiel für ein solches Mosaik, das durch X-Inaktivierung entstanden ist, sind Schildpatt-Katzen, bei denen die charakteristische

Fellfärbung nur bei Weibchen auftritt (Abb. 15.8).

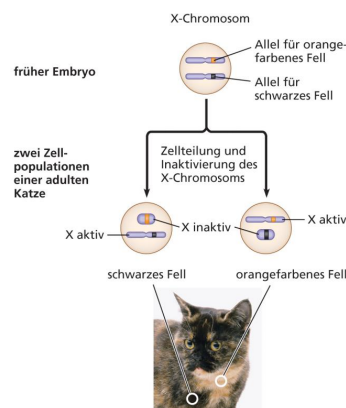


Abbildung 15.8: Inaktivierung des X-Chromosoms bei der Hauskatze. Das Gen für die Fellfarbe liegt auf dem X-Chromosom. Für den hier im Bild zu erkennenden Phänotyp müssen zwei unterschiedliche Allele auf den beiden X-Chromosomen vorliegen: eines für schwarze und eines für orange Fellfarbe. Dies ist nur bei Katzen möglich, nicht aber bei Katern, die ja nur ein X-Chromosom haben. Wenn die Katze heterozygot für das betreffende Gen ist, ergibt sich das gesprenkelte Fell. Orangefarbene Bereiche werden durch Zellpopulationen hervorgerufen, in denen das X-Chromosom mit dem entsprechenden Farallel aktiv ist, schwarze Fellbereiche werden durch Zellen gebildet, in denen das andere X-Chromosom mit dem Allel für schwarzes Fell aktiv ist. (Bei den bekannten Calico-Katzen treten auch noch weiße Fellbereiche auf, die von einem weiteren Gen abhängen.)

Die Vererbung gekoppelter Gene auf einem Chromosom

Gene, die auf dem gleichen Chromosom liegen, bezeichnet man als gekoppelt (man spricht auch von dem englischen Begriff „Linkage“). Bei ihnen weichen die Ergebnisse von Kreuzungsexperimenten von der Mendelschen Unabhängigkeitsregel ab.

Als Thomas Hunt Morgan in einem Experiment normale Fliegen mit solchen kreuzte, die einen schwarzen Körper und verkümmerte Flügel hatten, stellte er ein sonderbares Phänomen fest: in der F2-Generation (=Enkel) entsprach der Phänotyp der Fliegen viel häufiger dem Phänotyp einer der beiden Grosseitern als entsprechend der Spaltungsregel erwartet. Rekombinante Fliegen mit einem von (Gross-)Eltern abweichenden Phänotyp waren fast keine zu finden. Morgan schloss daraus, dass die Gene für einen schwarzen Körper und verkümmerte Flügel auf dem gleichen Chromosom liegen mussten und zusammen vererbt wurden (Abb. 15.9).

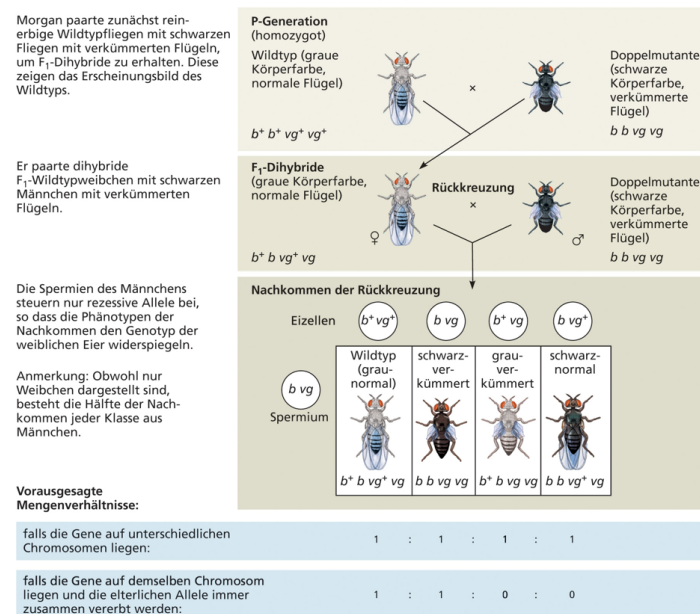


Abbildung 15.9: Genkopplung am Beispiel vom Körperfarbe und Flügelgröße bei Taufiegen. (adaptiert von Abbildung 15.9, Biologie, Campbell, 8. Aufl.)

Interessanterweise tauchten jedoch in Morgans Kreuzung auch einige wenige Nachkommen auf, die nicht den elterlichen Phä-

notyp trugen – graue Fliegen mit verkümmerten Flügeln und schwarze Fliegen mit normalen Flügeln. Dies bedeutet, dass die Kopplung zwischen den Genen manchmal aufgehoben werden kann. Dies geschieht durch Rekombination, wie Sie auf der nächsten Seite lernen werden.

Rekombination und Kopplung

Rekombination ungekoppelter Gene durch eine unabhängige Verteilung von Chromosomen

Nachkommen, die die gleiche Merkmalskombination wie ihre Eltern aufweisen, werden Parentaltypen genannt. Solche, die eine andere Merkmalskombination tragen, nennt man rekombinante Nachkommen (Abb. 15.1mod). Sind zwei Gene nicht gekoppelt und befinden sich auf unterschiedlichen Chromosomen, werden sie mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% zusammen an die nächste Generation weitergegeben. In 50% der Fälle entstehen aber nicht-parentale Typen, also rekombinante Nachkommen. Diese Rekombination kommt während der zufälligen Ausrichtung der homologen Chromosomenpaare in der Metaphase der Meiose I zustande, die zur unabhängigen Verteilung der beiden ungekoppelten Gene führt.

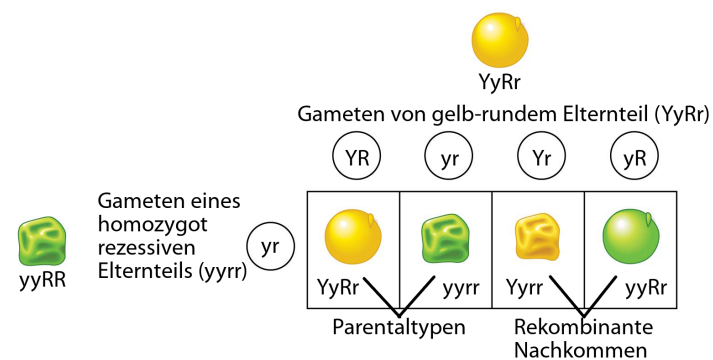


Abbildung 15.1mod: Genotypen und Phänotypen, die bei einer dihybriden Kreuzung eines homozygot rezessiven und eines heterozygoten Individuums entstehen können. (adaptiert von Kapitel 15, Biology Campbell, 10th edition)

Rekombination gekoppelter Gene durch Crossing-over

Befinden sich zwei Gene hingegen auf dem gleichen Chromosom, ist die Wahrscheinlichkeit getrennt vererbt zu werden natürlich geringer als 50%. Trotzdem gibt es auch hier rekombinante Nachkommen, also Nachkommen, bei denen die Kopplung aufgehoben ist. Diese Rekombination kommt während der Anlagerung der homologen Chromosomenpaare in der Prophase der Meiose I zustande. Bei der Rekombination durch Crossing-Over wird die DNA der beiden Nicht-Schwesterchromatiden der homologen Chromosomen an der gleichen, bestimmten Stelle aufgebrochen und die beiden Teile mit dem jeweils anderen Chromatid wieder zusammengeführt (Abb. 13.12). Dadurch wird ein Stück eines mütterlichen Chromatids mit dem entsprechenden Stück des väterlichen Chromatids ausgetauscht und Allele neu kombiniert. In den folgenden Stadien der Meiose werden die rekombinanten Chromosomen zufällig auf die Keimzellen verteilt.

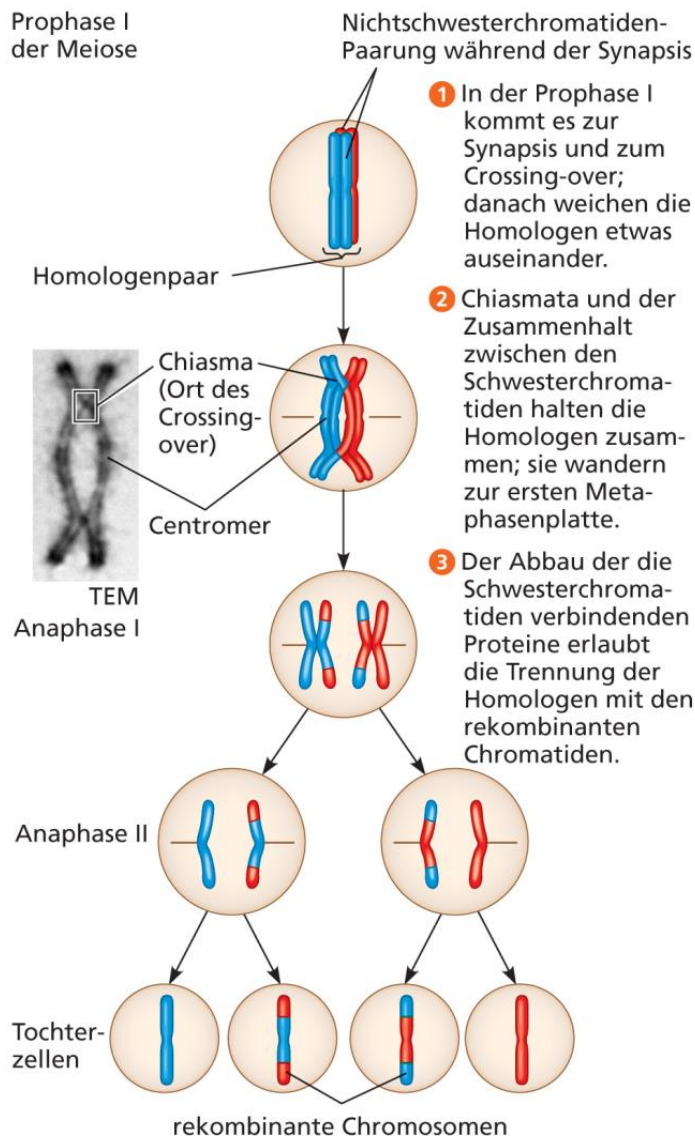


Abbildung 13.12: Die Neukombination genetischer Information durch Crossing-over in der Meiose.

Genomische Prägung

Mittlerweile sind mehrere Merkmale bekannt, bei deren Ausprägung es eine Rolle spielt, ob sie vom Vater oder von der Mutter vererbt wurden. Dieser Effekt wird genomische Prägung (*engl.* genomic imprinting) genannt. Im Gegensatz zur X-Inaktivierung liegen die meisten geprägten Gene auf Autosomen. Die Prägung erfolgt während der Bildung der Keimzellen, d.h. anders als bei der X-Inaktivierung noch vor der Befruchtung, und führt bei gewissen Genen zur Stilllegung eines Allels. Das Prägungsmuster wird während der Entwicklung mit jeder Zellteilung weitergegeben, sodass im ganzen Individuum in allen Zellen nur eines der Allele exprimiert wird. Nur bei der Keimzellbildung wird die genomische Prägung aufgehoben und alle Chromosomen in den sich bildenden Keimzellen werden neu geprägt. Die Prägung ist abhängig vom Geschlecht des die Keimzellen bildenden Individuums. Innerhalb einer Art werden geprägte Gene immer in der gleichen Weise geprägt. Das heisst für Gene, bei denen das mütterliche Allel stillgelegt wird, wird die Prägung immer auf dem mütterlichen Allel stattfinden, und diese Prägung des mütterlichen Alles wird von Generation zu Generation weitergegeben.

Abbildung 15.18 zeigt das Phänomen der genomischen Prägung anhand des *Igf2*-Gens bei der Maus.

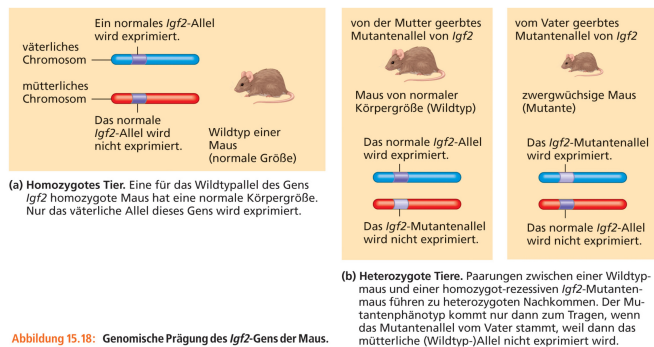


Abbildung 15.18: Genomische Prägung des *Igf2*-Gens der Maus.

DNA-Methylierung von Cytosinnucleotiden scheint bei der genomischen Prägung, genau wie bei der X-Inaktivierung, eine wichtige Rolle zu spielen. Bei den meisten untersuchten Genen führt dies zur Stilllegung des Gens; für einige Gene jedoch erhöht eine Methylierung die Expression. Die genomische Prägung ist dabei nicht mit epigenetischen Phänomenen zu verwechseln, bei denen die Ausprägung eines Merkmals nicht vom Geschlecht des Allel-donors, sondern von anderen Prozessen, z. B. Umwelteinflüssen, abhängt. Der zugrundeliegende Mechanismus – Stilllegung oder Aktivierung von Genen durch DNA-Methylierung – ist jedoch derselbe.

Genome von Organellen und ihre Vererbung

Ein weiteres Beispiel dafür, dass es Abweichungen von den Mendelschen Gesetzen gibt, ist die Vererbung von Organellen. Nicht die gesamte Erbinformation einer eukaryotischen Zelle befindet

sich im Zellkern. Bei tierischen Zellen enthalten die Mitochondrien eigene DNA, bei Pflanzenzellen die Plastiden. Diese DNA ist kurz und zirkulär und wird bei der Zeugung nur durch die Eizelle vererbt, da diese den allergrößten Teil des Cytoplasmas für die Zygote liefert. Das Spermium ist viel kleiner und steuert praktisch nur das väterliche Kerngenom bei.

Viele mitochondriale Gene codieren für Bestandteile der Atmungskette und der ATP-Synthese. Mutationen in diesen Genen führen zu seltenen Erbkrankheiten (z. B. mitochondriale Myopathie oder Leber'sche Optikusatrophie), die stets der maternalen Vererbung folgen.

Bei Pflanzen sind „panaschierte Blätter“ (helle Flecken) ein Beispiel für eine Mutation des Plastidengenoms, die nur maternal vererbt wird.



Abbildung 15.19: Panaschierte Blätter bei *Croton dioicus* (Euphorbiaceae, Wolfsmilchgewächse). Die panaschierten (gestreiften oder gefleckten) Blätter werden durch Mutationen in Genen verursacht, deren Produkte für die Bildung von Blattfarbstoffen in den Plastiden notwendig sind. Sie werden in der Regel von der Mutterpflanze vererbt.