

Einleitung

**Zur Genetik von Erbfehlern**

Gottfried Brem

Veterinärmedizinische Universität Wien

*„Fehlerfrei – gibt's nicht,  
also heißt's ...  
einen nehmen mit die Fehler“.*

**Johann Nestroy**  
1801-1862

## OMIA

<http://omia.angis.org.au/home/> Online Mendelian Inheritance in Animals

Aktuell 3039 Merkmale, Störungen oder Krankheiten bei Nutz- und Begleittieren über 1100 folgen einem Mendel'schen Erbgang.

Bei 550 Erbfehlern ist die ursächliche Mutation beschrieben, so dass molekulargenetische Tests für die Diagnose von Anlageträgern möglich sind.

Beim Rind sind von den 452 untersuchten Erbfehlern 92 molekulargenetisch analysierbar.

# Angeborener Defekt

ist nicht gleich

# genetischer Defekt

## **Angeborener Defekt**

genetisch bedingter oder umweltinduzierter Defekt  
mit prä- oder perinataler Manifestation

## **Genetisch bedingter Defekt**

Defekt mit genetischer Grundlage und mit  
unterschiedlichem Manifestationsalter

# MUTATION

Sprunghafte, vererbare Änderung des genetischen Materials

Veränderung in der Nukleotid-Sequenz einzelner Gene  
= Genmutation

Verlust oder Neuordnung von Chromosomen-Abschnitten  
= Chromosomenmutation

Veränderung der Chromosomenzahl  
= Genommutation

# Erbfehler

Jede Abweichung von der arttypischen phänotypischen Ausprägung eines Organismus, die das physische und/oder psychische Wohlbefinden eines Tieres beeinträchtigt und die eine genetische Grundlage hat

# Phänokopien

Defekte, die Erbfehlern gleichen, aber durch teratogene Umwelteinflüsse während der Trächtigkeit ausgelöst werden.

Phänokopien werden nicht an die Nachkommen weitergegeben.

# Teratogene Einflüsse

(*téras* „Ungeheuer“ und *génésis* „Entstehung“)

äußere Einwirkungen,  
die Fehlbildungen beim Embryo hervorrufen können

- Strahlung
- Chemikalien
- Medikamente
- Schimmelttoxine
- Wärme
- Virusinfektionen
- Stress

.....



# Grundlagen der Merkmalsausprägung

$$\text{Phänotyp} = \text{Genotyp} + \text{Umwelt}$$

Phänotyp = äußeres Erscheinungsbild

Genotyp = genetische Information

Umwelt = Einflüsse, die aus der Umwelt kommen

# **Genom**

**Alle DNA-Abschnitte eines Organismus  
Gesamtheit der Erbinformation in einer Zelle**

**Kerngenom  
Chromosomale DNA**

**Mitochondrien Genom  
Mitochondriale (mt) DNA**

Die Erbinformation eines Lebewesens  
ist in den Genen „gespeichert“.

# Gene und Allele

## **Gen**

Erbliche Einheit, definierter Abschnitt auf der DNA (Sequenz),  
der u.a. die genetische Information für ein Protein kodiert

## **Genort (Gen)lokus**

Physische Position eines Gens im Genom.  
Der Lokus ist der chromosomale Ort, auf dem ein Gen „lokalisiert“ ist.  
Gene haben eine bestimmte Anordnung auf den Chromosomen.

## **dominante Genwirkung**

Produktion eines vollständig wirksamen Proteins

## **rezessive Genwirkung**

Produktion eines qualitativ oder quantitativ unvollständig wirkenden oder eines unwirksamen Protein

Das rezessive Allel zeigt seine phänotypische Manifestation nur im homozygoten Genotyp

**Dominante Defektgene**  
der Defekt manifestiert sich im Phänotyp,  
wenn ein Tier das Defektgen  
in homozygoter oder heterozygoter Form trägt

**A A**  
**krank**

**A a**  
**krank**

**a a**  
**gesund**

## Rezessive Defektgene

der Defekt manifestiert sich im Phänotyp nur dann,  
wenn ein Tier die Defektgene im homozygoten  
Genotyp trägt (Merkmalsträger)

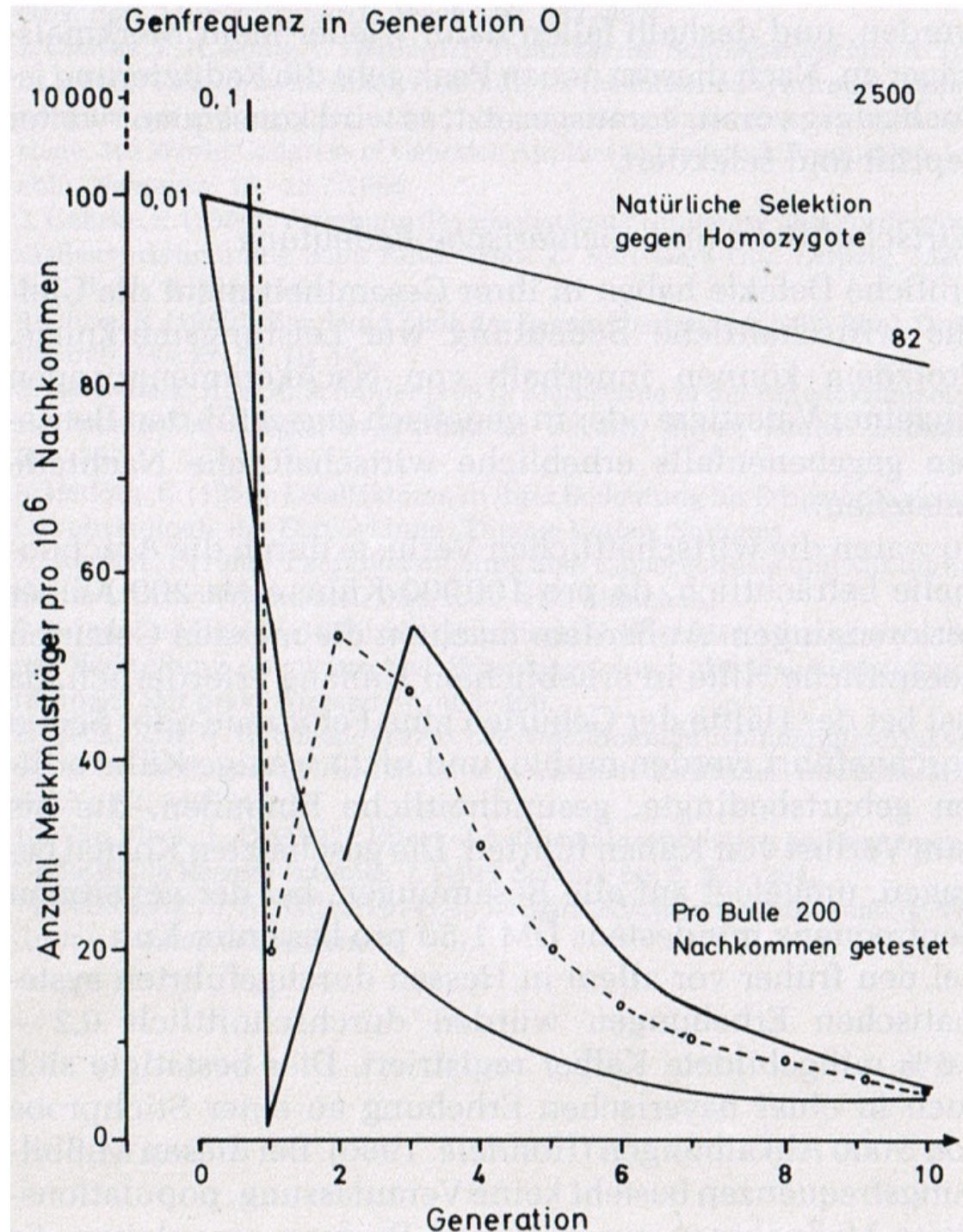
Heterozygote Tiere sind phänotypisch gesund, geben  
aber das Defektgen an die Hälfte ihrer Nachkommen  
weiter (Anlageträger)

**A A**  
**gesund**

**A a**  
**gesund**

**a a**  
**krank**

**Anlageträger**   **Merkmalsträger**



# Genwechselwirkungen

- Wechselwirkung zwischen **allelen** Gene (am selben Genort)
  - Dominanz
  - Kodominanz
- Wechselwirkung zwischen **nicht allelen** Genen (auf verschiedenen Genorten)
  - Epistasie
  - Polygenie



## Polygenie

Additives Zusammenwirken mehrerer  
Gene

## Pleiotropie

Beeinflussung  
mehrerer Merkmale  
durch ein Gen

# Kopplung

Zwei Gene liegen auf einem Chromosom so nahe beieinander, dass es durch

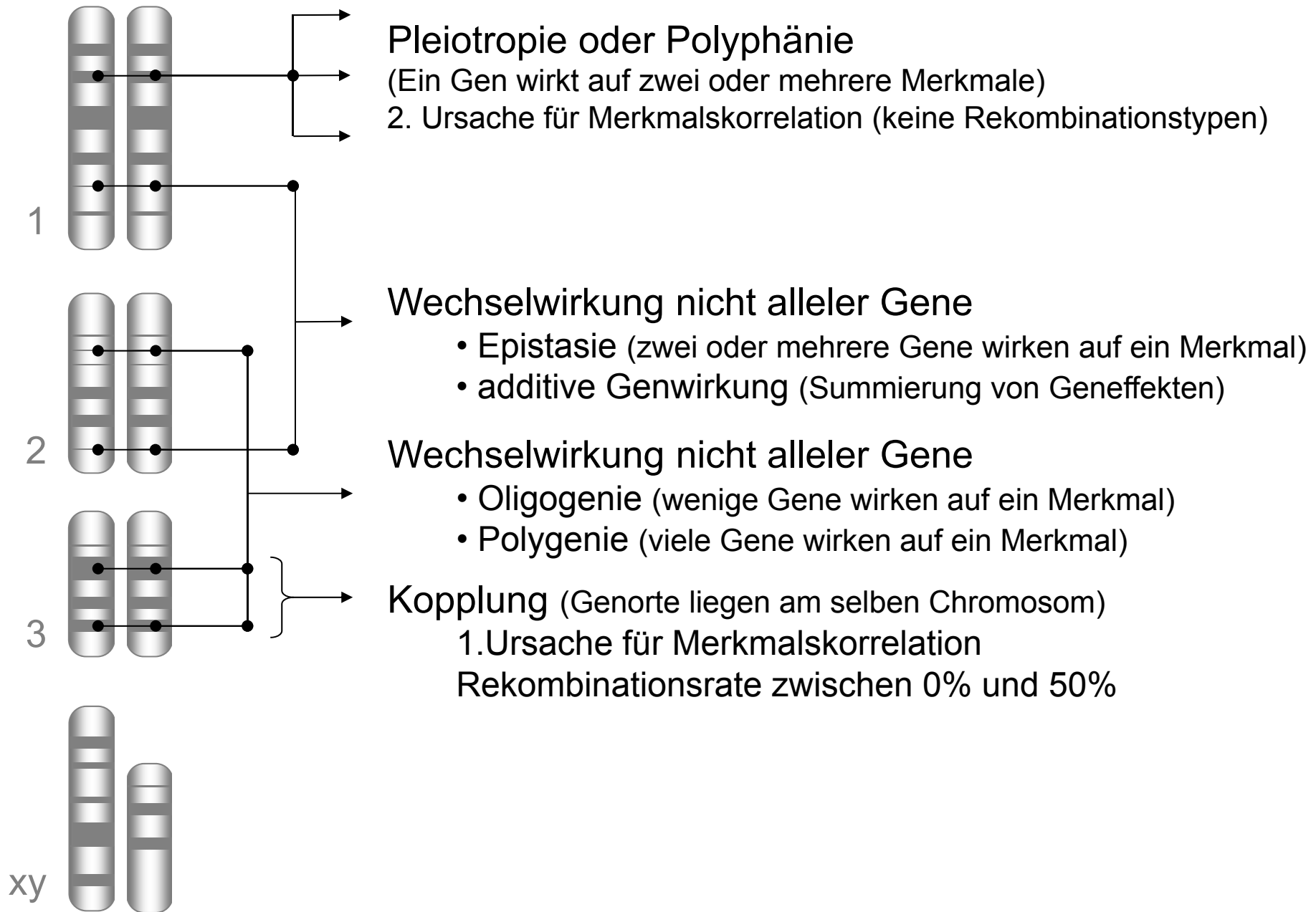
Crossing over

zwischen ihnen zu keiner bzw. sehr selten zu einer Neukombination kommt.

Nachweisbar durch Kopplungsungleichgewicht

# Kopplung

Die Sicherheit der Kopplung hängt von der Entfernung zwischen den gekoppelten Genloci und damit von der Wahrscheinlichkeit von Rekombinationsereignissen ab.



# Johann (Gregor) Mendel (1822-1884)

Augustinermönch, Priester

Studium der Mathematik, Physik, Biologie in **Wien**

erkannte die **Gesetzmäßigkeiten der Vererbung**

# Die Mendelschen Vererbungsregeln

## 1. Mendelsche Regel - Uniformitätsregel

Sie besagt, dass Nachkommen einer reinerbigen (homozygoten) Elterngeneration, die sich in nur einem Merkmal unterscheiden, stets uniform sind, d.h. sie haben den selben Phänotyp.

## 2. Mendelsche Regel - Spaltungsregel

Im Falle einer gleichartigen heterozygoten Elterngeneration, spaltet die Nachkommen-Generation in unterschiedliche Phänotypen in einem bestimmten Zahlenverhältnis auf.

## 3. Mendelsche Regel – Unabhängigkeitsregel

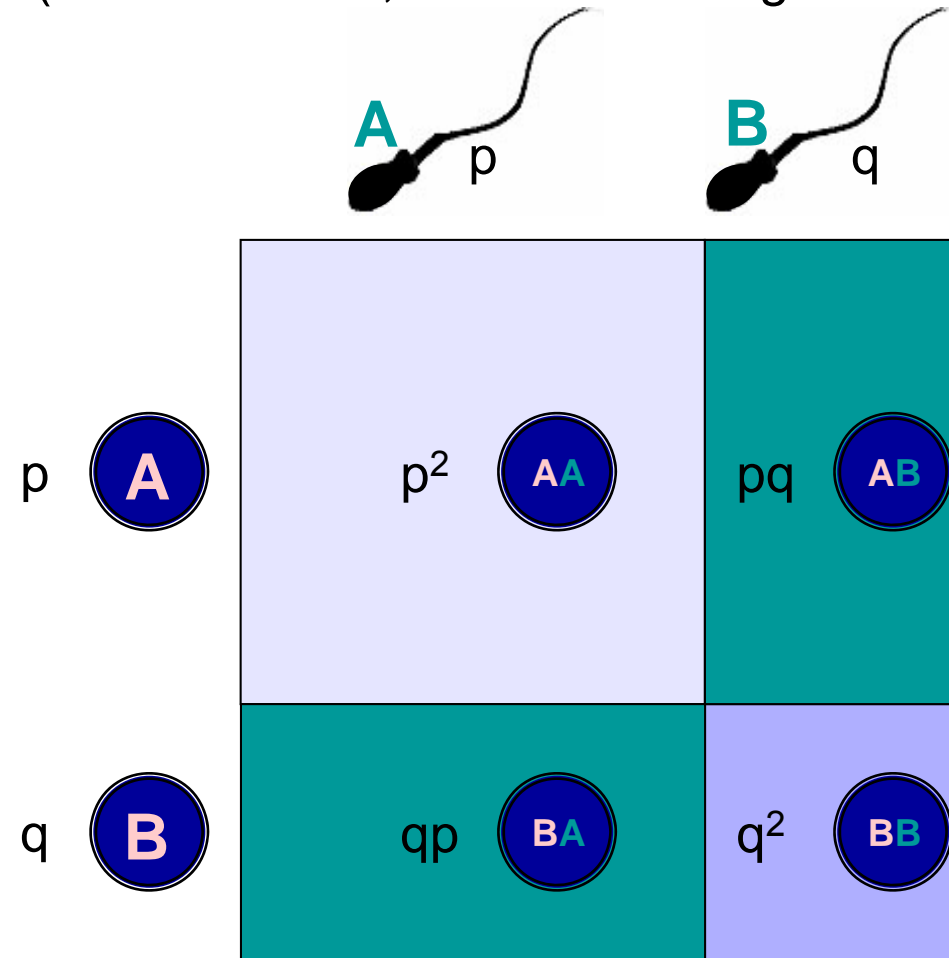
Zwei unterschiedliche Merkmale werden bei Kreuzung einer reinerbigen Elterngeneration unabhängig voneinander vererbt. Die Merkmale sind frei miteinander kombinierbar. Ab der F<sub>2</sub>-Generation treten neue Merkmalskombinationen auf. Das gilt allerdings nur für Merkmale, die entweder auf verschiedenen Chromosomen lokalisiert oder auf einem Chromosom weit genug voneinander entfernt sind.

# Hardy Weinberg Regel

Bei einer Population, die sich im genetischen Gleichgewicht befindet, bleiben Genfrequenzen und Genotypenfrequenzen über mehrere Generationen stabil.

Die Genotypenfrequenzen hängen direkt von den Genfrequenzen ab.

Ergebnis zufälliger Kombinationen von Gameten  
(Allele A und B, Gametenhäufigkeiten p und q)



$$(p + q) \times (p + q) = 1$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

AA      AB/BA      BB



# Genfrequenzschätzung

dominant-rezessive Merkmale

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

**AA**

**Aa**

**aa**

gesund

krank

$$q_a = \sqrt{\frac{n_{aa}}{N}}$$

$$p_A = 1 - q$$

# Genetischer Flaschenhals

Reduzierung einer Population durch äußere Einflüsse mit nachfolgender Populationsvergrößerung.

Die Nachfolgepopulation besitzt nur den Genpool, zum Zeitpunkt des Flaschenhalses.

→ **Founder Effekt**

gilt auch für neu gezüchtete Rassen, die aus wenigen Zuchttieren entstanden sind

Entsteht auch beim übermäßigen Einsatz einzelner Vatertiere

**Popular Sire Effekt**

BraunviehXBrown Swiss Kalb mit Arachnomelie



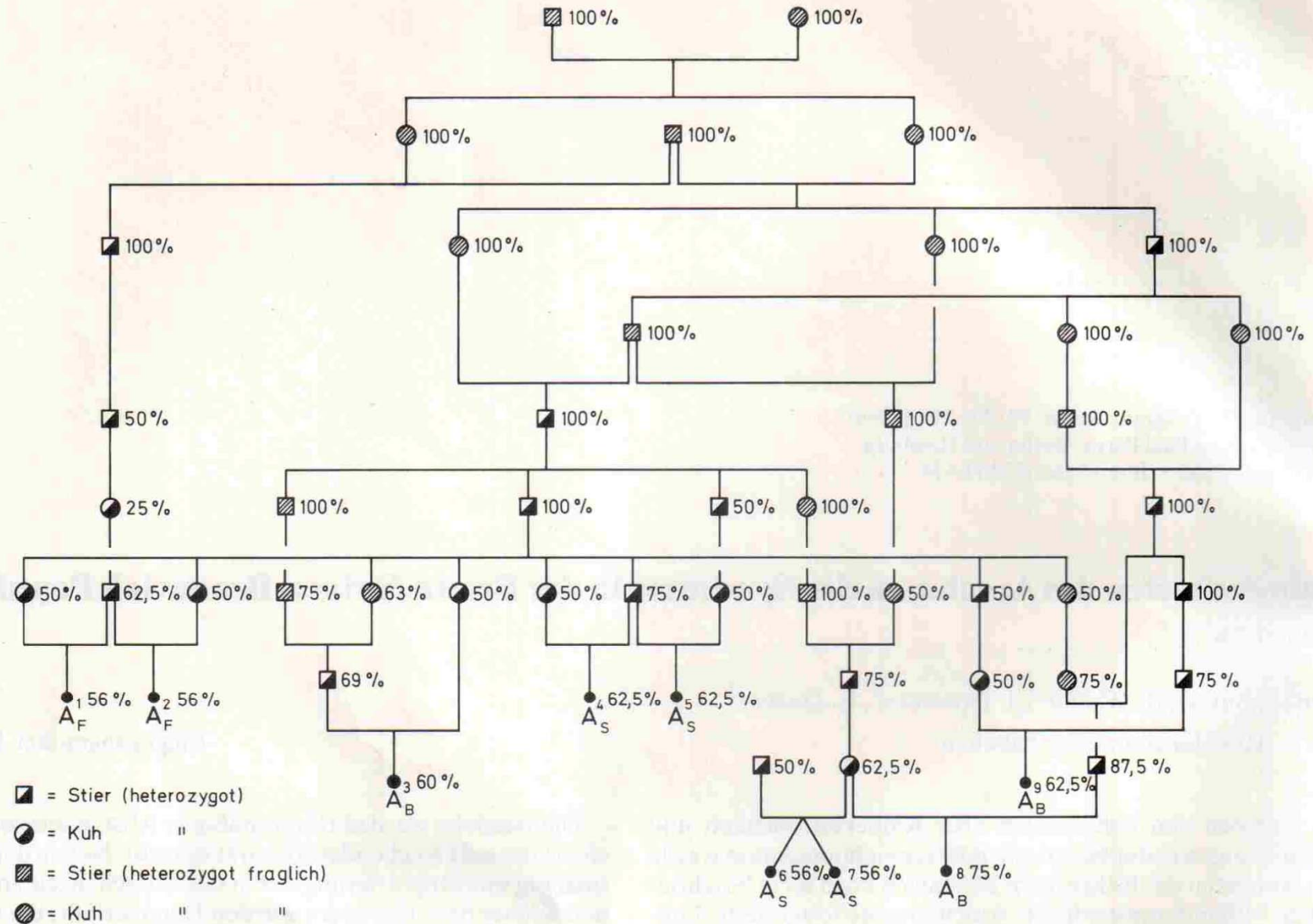


Abb. 1. Abstammungsanalyse der Arachnomelie-Kälber

# Zuchtscreening

- möglichst objektive Merkmalerfassung mit hoher Aussagekraft und Wiederholbarkeit
- geklärte Heritabilität des Ergebnisses
- möglichst frühzeitige Diagnose
- niedrige Kosten
- keine Gefährdung des Tieres



# Genetische Drift

**Zufällige** Veränderung von Genfrequenzen in geschlossenen Populationen

Je **kleiner** die Population umso **größer** ist das Ausmaß der genetischen Drift

Durch genetische Drift können Gene **verloren** gehen oder **homozygot fixiert** werden

Genetische Drift führt immer zu einem **Anstieg der Homozygotie** (=Anstieg des Inzuchtniveaus)

Die übermäßige Verwendung einzelner  
Vatertiere (Popular Sire Syndrom) führt zu  
  
einer Reduzierung der effektiven  
Zuchtpopulation und  
der genetischen Varianz,  
zu einem Inzuchtanstieg und  
zur Verbreitung von rezessiven Defektgenen.

## **Autosomale Defekte**

Das oder die Defektgene liegen auf einem Autosom.  
Beide Geschlechter sind gleichmäßig betroffen

## **Geschlechtsgekoppelte Defekte**

Das oder die Defektgene liegen am Differenzierungs-  
Segment des **X-Chromosoms**.

Betroffen sind hauptsächlich männliche Tiere,  
weibliche Tiere übertragen das Defektgen an ihre  
Nachkommen



# Geschlechtsgekoppelte Vererbung

Merkmal tritt meist nur beim männlichen Geschlecht auf.

Weibliche Merkmalsträger sind grundsätzlich möglich,  
müssen aber einen Merkmalsträger als Vater und eine  
heterozygote Mutter haben.

Weibliche Merkmalsträger sind oft nicht lebensfähig.

# Geschlechtsbegrenzte Vererbung

Merkmal tritt phänotypisch nur bei einem Geschlecht auf, die genetische Information ist aber bei beiden Geschlechtern vorhanden.

Die dazugehörigen Gene liegen entweder auf dem X-Chromosom oder auf Autosomen

# Molekulargenetische Erbfehlerdiagnose

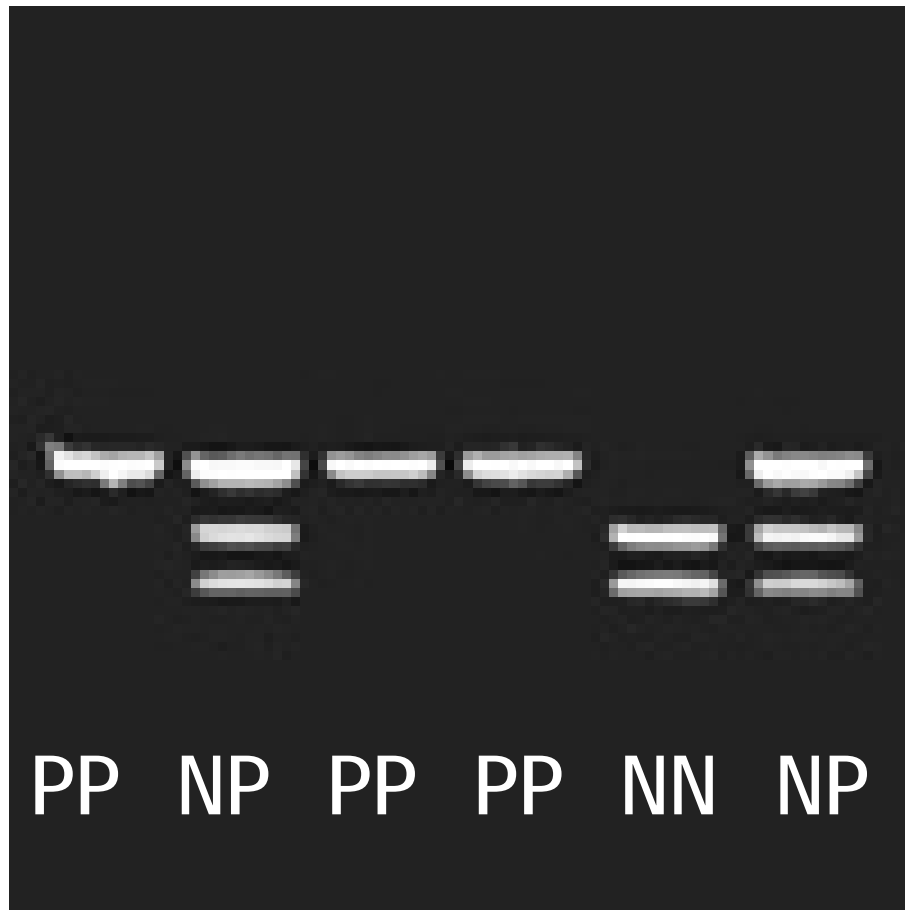
## **Direkter Gen-Nachweis**

Nachweis des defekten Einzelgens

## **Kopplungsmarker**

DNA-Abschnitte, die mit Defektgenen gekoppelt sind

# Molekulargenetische Erbfehlerdiagnose



- Diagnose aller Merkmalsträger (PP)  
**und**
- Diagnose aller Heterozygoten (NP)
- Diagnose in jedem Lebensalter
- hohe Reliabilität und Validität

# Molekulargenetische Erbfehlerdiagnose

## **Limitationen**

Mutationen sind meist rassespezifisch  
sichere Aussage nur bei monogenen  
umweltunabhängigen Erkrankungen

Gentest weist immer nur eine spezifische Mutation  
nach - Möglichkeit falsch negativer Befunde

# Genetische Diagnostik

## **Diagnose der Erbllichkeit eines Defektes**

Pedigree Analyse  
Erbgangsanalyse  
Heritabilitätsschätzung

## **Diagnose der Merkmalsträger**

allgemeine klinische Diagnostik  
spezielle Screeninguntersuchungen  
genetische Marker

## **Diagnose der Heterozygoten**

Verwandteninformationen (Zuchtwert)  
Heterozygotietest  
genetische Marker

# Genetische Diagnostik

Hinweise auf eine genetische Grundlage eines Defektes

- Symptomatik
- Manifestationsalter
- Rassehäufung
- Familienhäufung
  - Pedigree Analyse
  - Erbgangsanalyse
  - Heritabilitätsschätzung

# Strategische Paarungen

Sind nur möglich bei monogenen Defekten,  
die unabhängig von Umwelteinflüssen auftreten

Sollten nur populationsspezifisch  
und unter Beachtung von Defekthäufigkeit  
und Krankheitswert durchgeführt werden.



# Strategische Paarungen

## Vorteile

- Genetische Varianz bleibt erhalten
- Positive Gene von Merkmals- bzw. Anlageträgern bleiben der Population erhalten

## Nachteile

- Defektgen bleibt in der Population
- Laufende und konsequente Untersuchungen der Zuchttiere sind notwendig

Hoeschele und Meinert (1990) haben mit Hilfe von Kopplungsanalysen für Weaver festgestellt, dass in neun untersuchten Stierfamilien Trägerkühe im Durchschnitt um 691 kg mehr Milch pro Laktation produzierten als Nicht-Trägerkühe.

Eine Analyse von Fürst (2000) zeigt, dass nur 6,5% der Kühe hundertprozentig frei sind von der Spinalen Muskelatrophie (SMA), Weaver und Spinnengliedrigkeit und dass es deutlich mehr Topstiere gibt, die Anlageträger für SMA sind als solche für Weaver oder Arachnomelie.

Tierzucht und Genetik müssen in  
vertrauensvoller und verantwortungsbewusster  
Zusammenarbeit mit der Veterinärmedizin  
daran arbeiten,

neue nachteilige Entwicklungen bei Erbfehlern  
rechtzeitig zu erkennen und zu benennen,  
sowie neue Zuchtstrategien zu entwickeln,  
welche eine effiziente Bekämpfung mit  
Rücksicht auf die genetische Vielfalt  
kombinieren.