

## **Kapitel 08.16: Erbkrankheiten**



Ehlers-Danlos-Syndrom: Eine genetische Veränderung bewirkt eine Störung im Bindegewebe, welche eine Überdehnbarkeit der Haut und überbewegliche Gelenke verursacht.

Freies Lehrbuch der Biologie von H. Hoffmeister und C. Ziegler  
(unter GNU Free Documentation License, Version 1.2 (GPL)).

Die jeweils aktuellste Fassung finden Sie unter: <https://hoffmeister.it/index.php/biologiebuch>



## Non-Disjunction

Der Begriff Non-Disjunction (engl.: disjunction = Trennung) beschreibt das Phänomen, dass bei der Bildung von zwei Zellen (Gameten) aus einer Urkeimzelle nicht zwei Zellen mit jeweils einem Chromosom, sondern eine Zelle mit zwei und eine ohne Chromosom entstehen.

Mit anderen Worten, trennen sich homologe Chromosomen nicht in der Anaphase 1 der Meiose gleichmäßig auf, so liegt Non-Disjunction vor. Auch das Nichttrennen von Schwesterchromatiden in der Anaphase 2 führt zur Non-Disjunction.

Beim Menschen heißt dies praktisch: Wird ein homologes Chromosomenpaar als Ursache der Nondisjunction nicht getrennt, entstehen zwei anormale Keimzellen! (eine mit 22, die andere mit 24 Chromosomen).

Die Folge ist eine numerische Chromosomenfehlverteilung (=Aberrationen), also verminderte bzw. mehrfach auftretende Chromosomen in der entstehenden Keimzelle.

So liegt bei der Befruchtung einer normalen Eizelle mit einem Spermium, bei dem ein Chromosom doppelt vorhanden ist zu einer so genannten Trisomie. Fehlt hingegen in dem Spermium ein Chromosom, entsteht eine Monosomie.

### Non-Disjunction führt nach dem Verschmelzen von Eizelle mit dem Spermium zu diploiden Zygoten (=befruchteten Eizellen) mit Monosomien oder Trisomien.

Bildet ein Lebewesen mit trisomalen Zellen wieder neue Keimzellen, entstehen wieder zur Hälfte diploide Zygoten! Tritt dann erneut Non-Disjunction auf (was wirklich unwahrscheinlich ist), oder kommt es zur Befruchtung zweier diploider Keimzellen, so können Triploidien ( $4n!$ ) entstehen.

### Krankheiten, die durch Nondisjunction auftreten können:

#### a) Autosomale Aberrationen:

- Down-Syndrom (Trisomie 21): Menschen mit dem Down-Syndrom sind kleinwüchsig, haben häufig Herzfehler, zeigen häufig etwas geringere Intelligenz
- Patau (Trisomie 13): Symptome sind oft Herzfehler, Vielfingrigkeit, eine niedrigere Lebenserwartung, Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten.

#### b) Gonosomale Aberrationen:

- Turner Syndrom (fehlendes X-Chromosom:  $X0$ ): oft kleinwüchsiger und unfruchtbare Frauen mit normaler Intelligenz. Häufigkeit: 1:2500
- Allgemein gilt: je mehr X-Chromosomen eine Frau trägt, desto stärker ist die körperliche und geistige Behinderung, in der Regel liegt ab einer Trisomie  $XXX$  dann auch eine Unfruchtbarkeit vor.

Krankheiten: Trisomie, Turner-Syndrom, Klinefelter-Syndrom

#### Sonderfall: Mosaik-Trisomie

Mosaik-Trisomien entstehen durch mitotische Non-disjunction. Sie wirken sich dadurch nur auf Körperzellen aus und haben je nach Lage und Menge der betroffenen Körperzellen mehr oder weniger Einfluss.

#### Zusatzinformationen:

<https://de.wikipedia.org/wiki/Non-Disjunction>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Trisomie>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Monosomie>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Turner-Syndrom>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Klinefelter-Syndrom>

### **Auffälligkeiten im Karyogramm**

Nicht immer geht bei Meiose (und den folgenden Mitosen beim Heranwachsen einer befruchteten Eizelle) alles richtig. Manchmal werden Chromosomen falsch in der Anaphase getrennt. Konsequenzen sind so genannte Chromosomenaberrationen (Aberration = Fehlverteilung).

Betrachtet man beispielsweise die Geschlechtschromosomen, so sieht man, dass nicht jede Frau XX (46,XX) und nicht jeder Mann XY (46,XY) hat :

- In Deutschland ca. 80.000 Männer (ca. 90% davon unerkannt)
- 47,XXY - Klinefelter Syndrom (Häufigkeit ca. 1:1000): große, unfruchtbare Männer, manchmal weniger intelligent, steril
- 48,XXYY
- 48,XXXY
- 49,XXXYY
- 49,XXXXY

**Allgemein gilt: Je mehr X-Chromosomen vorhanden sind, desto stärker ist die körperliche und geistige Behinderung des Mannes (z.B. XXXY).**

#### **Zusatzinformationen:**

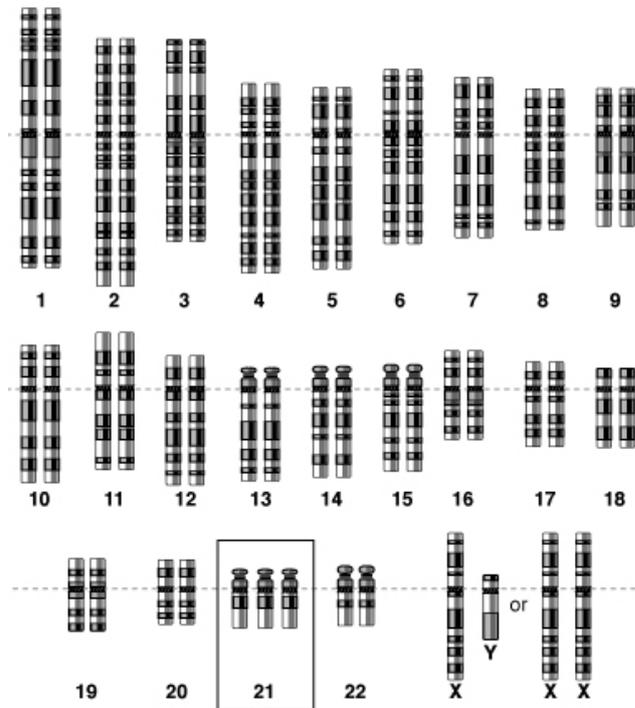
<https://de.wikipedia.org/wiki/XXY-Syndrom>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Chromosom>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Klinefelter-Syndrom>

## Chromosomenaberrationen

Betrachte das folgende Karyogramm. Was fällt auf?



Quelle Bild: public domain bei Wikicommonsuser Nuno Tavares & Talking Glossary of Genetics - Genome.gov - Thank you;  
<https://www.genome.gov/Pages/Hyperion/DIR/VIP/Glossary/Illustration/trisomy.shtml>;  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Trisomie\\_21\\_Genom-Schema.gif](https://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Trisomie_21_Genom-Schema.gif)

Man erkennt leicht, dass das 21. Chromosom 3fach vorhanden ist. Man spricht von einer so genannten Trisomie 21. Das Phänomen, des Abweichens von der üblichen Chromosomenanzahl wird Chromosomenaberration (lat. aberrare = abweichen) genannt. Es handelt sich um eine Erbveränderung. Diese werden auch Mutation genannt.

**Eine Chromosomenaberration ist eine Änderung der Zahl oder Gestalt der Chromosomen.  
 Man unterscheidet strukturelle Aberrationen von numerischen Aberrationen.**

**Die numerischen Aberrationen werden weiter unterteilt,  
 je nachdem ob Autosomen oder Gonosomen betroffen sind.**

### Drei mögliche Typen von Chromosomenaberrationen:

#### Strukturelle Aberrationen:

**Genommutation:** strukturelle Veränderung eines Chromosoms

#### Numerische Aberrationen

**Polyloidie:** (auch Euploidie genannt) Änderung des ganzen Chromosomensatzes. Anstelle von 46 Chromosomen liegen nur 23 oder 69, 92 usw. vor (Haploid, Diploid, Triploid ... Polyloid).

**Aneuploidie:** Änderung der Anzahl nur eines Chromosoms. Anstelle von 46 Chromosomen liegen dann 44, 45, 47, 48 usw. vor. Man spricht demzufolge von Monosomie, Trisomie, Tetrasomie usw.)

## Numerische, gonosomale Aberrationen

Zahlenmäßige Unregelmäßigkeiten bei Geschlechtschromosomen sind relativ häufig. In den meisten Fällen sind die betroffenen lebensfähig, haben aber besonders bei vielen Geschlechtschromosomen unter Einschränkungen zu leiden. Das häufigste und bekannteste Beispiel ist das nach dem Mediziner Henry Turner benannte „Turner-Syndrom“. Er beschrieb es 1938 erstmalig.

### Unterscheide zuerst:

- **Symptom:** krankhaftes Erscheinungsbild (Merkmale)
- **Syndrom:** Komplex von krankhaften Merkmalen  
(viele Symptome geben ein Syndrom)

=> Bei Erbkrankheiten liegen in der Regel viele Symptome vor - deshalb spricht man bei Ihnen in der Regel von Syndrom.

- Betroffene sind in den meisten Fällen lebensfähig!
- Menschen mit gonosomalen Chromosomenabweichungen sind meist kaum auffällig.
- Organismen können maximal 8 Gonosomen haben.

**Ursachen:** - Überzählige X-Chromosomen sind als Barr-Körperchen genetisch inaktiviert  
- Überzähliges Y-Chromosome wirkt sich vermutlich wegen geringer Zahl der Gene nur wenig aus.

### a) Fehlende X-Geschlechtschromosomen - Turner-Syndrom (45, X0)

- 1 : 2 500 bei weiblichen Neugeborenen
- 95% der entstehenden befruchteten Eizellen mit diesem Chromosomensatz sind Aborte. Nur 5% kommen zur Geburt.
- Einziger Fall für lebensfähige Monosomie.

### Phänotyp:

- kleinwüchsige und normal intelligent Menschen (=> Betroffene sind geistig normal)
- Sie haben eine normale Lebenserwartung
- Auffällig ist eine flügelartig verbreiterte Nackenmuskulatur sowie tief ansetzende Ohren
- infantile Genitalien, welche nicht zur vollen Ausbildung kommen  
=> die geschlechtliche Reife bleibt allerdings fast immer aus (steril = unfruchtbar)

**Nachweis:** Barr-Körperchen fehlt.

### Ursachen:

- z.B. Verschmelzung einer 0-Eizelle mit einem X-Spermium.
- Unregelmäßigkeiten bei frühen mitotischen Teilungen des Keims => Verlust eines Y-Chromosoms
- Nondisjunktion in der Meiose

=> **Verlust eines Y-Chromosoms!**

### Zusatzinformationen:

- Neugeborene mit YX/X0-Mosaik haben keine eindeutig differenzierten Geschlechtsmerkmale
- <https://de.wikipedia.org/wiki/Turner-Syndrom>

**b) Zu viele Geschlechtschromosomen**

- **Klinefelter-Syndrom** (47, XXY) => Männer mit Barr-Körperchen!

- **Triplo-X-Frauen** (47, XXX) => Frauen mit 2 Barr-Körperchen!

- **Diplo-Y-Syndrom** (47, XYY)

- Phänotyp:
- übermäßig groß
  - normal entwickelter Hoden (fertil - fruchtbar)
  - neigt zu Gewalttätigkeiten
- => Das Y-Chromosom bekam so den Ruf des „Mörderchromosoms“

**Menschen mit gonosomalen Chromosomenabweichungen sind kaum auffällig. Je mehr X- Chromosomen allerdings vorhanden sind, desto auffälliger ist das Syndrom. Organismen können maximal 8 Gonosomen haben.**

**Warum sind Chromosomenaberrationen an Gonosomen nicht so schlimm wie an Autosomen?**

- Überzählige X-Chromosomen sind als Barr-Körperchen genetisch inaktiviert
- Überzähliges Y-Chromosome wirkt sich vermutlich wegen geringer Zahl der Gene nur wenig aus.

**c) Übersicht über die häufigsten gonosomalen Chromosomenaberrationen**

♀ ♂					
	<b>45, X0</b>	<b>46, XX</b>	<b>47, XXX</b>	<b>48, XXXX</b>	<b>49, XXXXX</b>
	Frauen mit <b>Turner-Syndrom</b>	normale Frau	<b>Triplo-X-Syndrom</b>	<b>Poly-X-Frauen</b> (geringer IQ, zunehmend schwachsinnig, fertil, Kinder mit 3 Gonosomen)	
	<b>45, Y0</b>	<b>46, XY</b>	<b>47, XXY</b>	<b>48, XXXY</b>	<b>49, XXXXY</b>
	<b>nicht lebensfähig</b>	normaler Mann	Männer mit <b>Klinefelter-Syndrom</b> (zunehmend schwachsinnig, lange Arme & Beine)		
	<b>46, YY0</b>	<b>47, XYY</b>	<b>48, XXYY</b>	<b>49, XXXYY</b>	<b>50, XXXXYY</b>
	<b>nicht lebensfähig</b>	<b>Diplo-Y-Syndrom</b> (XYY recht normal, dann zunehmend schwachsinnig)			

### c) Numerische und strukturelle Abweichungen bei Autosomen

#### 1. Down-Syndrom (=freie Trisomie 21, früher Mongolismus genannt)

Das Downsyndrom wurde 1886 erstmals durch den engl. Kinderarzt Langdon Down beschrieben. Die genetischen Hintergründe wurden aber erst 1959 geklärt: Das 21. Chromosom liegt 3fach vor! Häufigkeit ca. 1 : 700 Neugeborenen - damit ist es eine recht häufig auftretende Erbkrankheit.

**Dem Downsyndrom liegt ein dreifaches 21. Chromosom zu Grunde. Obwohl kein Gen oder gar Chromosom fehlt, kommt es von der Befruchtung an zu heftigsten Störungen des Organismus. Vermutet wird als Ursache eine Störung in der „Genbalance“.**

**Ursache:** Nichttrennung von Chromosomen in der Meiose (= Nondisjunktion)

=> Keimzelle mit zwei (statt einem) Chromosomen 21

=> durch die anschließende Befruchtung entsteht eine Zygote mit drei Chromosomen 21.

Das dreifache Chromosom 21 führt vermutlich zu einer Störung der „Genbalance“.

#### Symptome:

- mehr oder weniger geistig behindert
- musikliebend, freundlich
- Mund offen
- kleiner Wuchs

#### Korrelation der T21 mit dem Alter der Mutter:

T21 tritt meist spontan auf. Bei älteren Müttern ist die Rate der T21 Geburten erhöht (=> Risikoschwangerschaft).

Alter der Mutter	Anteil der Kinder mit Down-Syndrom
25 a	0,1 %, das entspricht 1:2000
45 a	über 2 %, das entspricht ca. 1:10

**Ursache:** Nichttrennung von Chromosomen in der Meiose (= Nondisjunktion)

=> Keimzellenbildung mit 2 Chromosomen 21!

nach der Befruchtung hat man also eine Zygote mit 3 Chromosomen 21!

#### Warum sind ältere Mütter gefährdeter?

Die Meiose beginnt in den Eierstöcken der Frau bereits vor der Geburt! Die Meiose wird dann unterbrochen - es entstehen sogenannte Urkeimzellen. Diese bleiben jahrzehntelang in der Prophase als Wartestadium. Bei einer Schwangerschaft nach 45 Jahren ist die Eizelle also schon 45 Jahre alt und dementsprechend durch den Lebenswandel der Mutter und äußere Faktoren wie natürliche Radioaktivität, Röntgenstrahlung, Alkohol u.a. Drogen, ungesunde Ernährung usw. beeinflusst.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass das Risiko bei einer späten Schwangerschaft aber deutlich geringer ist, wenn die Mutter schon ein Kind bekommen hat.

#### Trisomie kann alle Chromosomen betreffen.

Bei Trisomie 15 oder 18 sind die Kinder mit schweren Missbildungen kurze Zeit lebensfähig. Andere Trisomien sowie Monosomien der Autosomen sind in der Regel letal.

**Die häufigsten Trisomien:**

1. Down-Syndrom (Trisomie 21)
2. Edwards-Syndrom (Trisomie 18)
3. Patau-Syndrom (Trisomie 13)
4. Trisomie 8
5. Trisomie 9

**Zusatzinformationen:**

<https://de.wikipedia.org/wiki/Down-Syndrom>

[https://de.wikipedia.org/wiki/Trisomie\\_13](https://de.wikipedia.org/wiki/Trisomie_13)

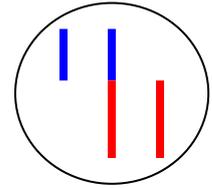
[https://de.wikipedia.org/wiki/Trisomie\\_18](https://de.wikipedia.org/wiki/Trisomie_18)

Bilder: [https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Down\\_syndrome](https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Down_syndrome)

## 2. Translokations Trisomie 21

1960 Entdeckung von „normalen“ Personen mit 45 (!) Chromosomen

Karyogramm: => Chr. 15 ist mit Chr. 21 fusioniert  
=> 15/21 Chromosom mit mittelständigem Centromer

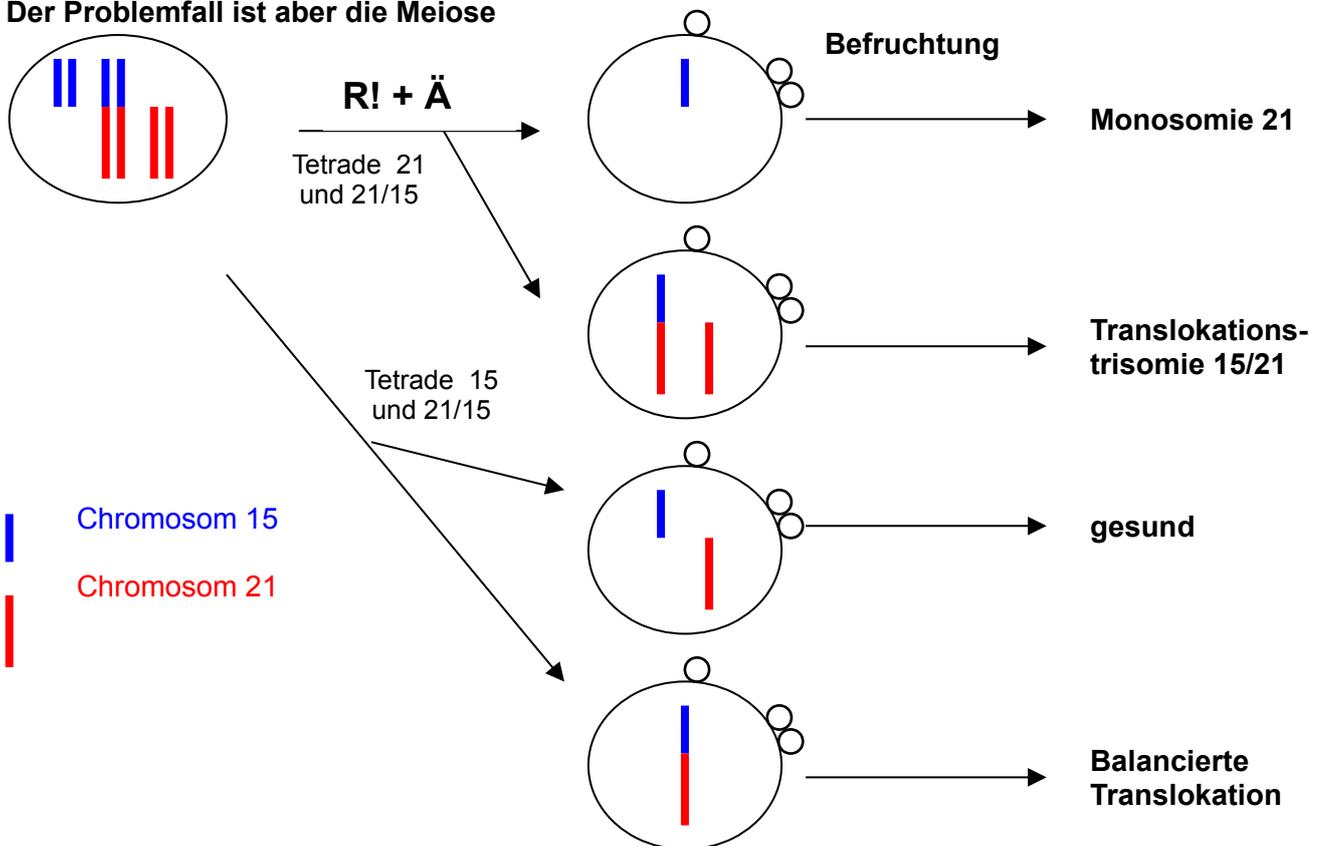


**Ursache:** kurz nach der Befruchtung kann es zu einer Verklebung zweier Chromosomen kommen (z.B. **Chr. Nr. 21** verklebt mit **Chr. Nr. 15**)

Für den Organismus selbst ist das ohne Folgen => **balancierte Translokation!**

**Bei einer balancierten Translokation liegt weder zuviel, noch zu wenig Genmaterial vor. Lediglich eine falsche Verteilung des Genmaterials ist die Ursache. Die Mitose ist nicht beeinträchtigt.**

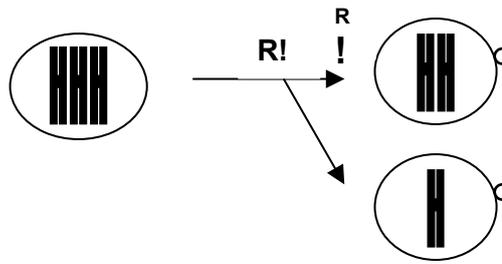
Der Problemfall ist aber die Meiose



### Aufgabe:

1. Frauen mit Down-Syndrom sind oft nicht steril. Welche Folgen erwartest Du für die Kinder einer Frau mit freier Trisomie 21?

**Lösung:**



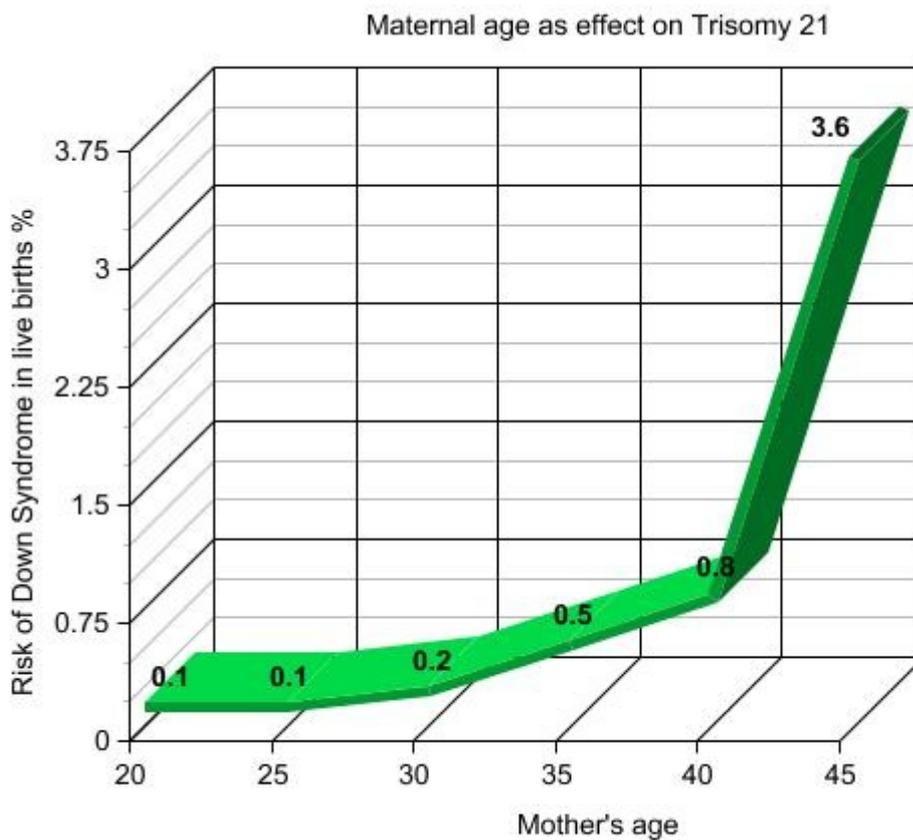
=> { freie Trisomie  
Translokationstrisomie

**Zusatzinformationen:**

[https://de.wikipedia.org/wiki/Translokation\\_\(Genetik\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Translokation_(Genetik))

<https://de.wikipedia.org/wiki/Chromosomenaberration>

**T21 Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter der Mutter**



American Family Physician: Aug 15, 2000

Quelle Bild: Public domain by Wikicommonsuser lfnord - Thank you; [https://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Trisomy21\\_graph.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Trisomy21_graph.jpg)

### Ursachen für Chromosomenmutationen

- Energiereiche Strahlung (UV / radioaktiv)
- Chemikalien (Alkohol, Medikamente, Drogen, Benzol ...)
- Viruserkrankungen (Röteln, Windpocken)

### Translokation

Eine Translokation ist eine Ortsveränderung bzw. Versetzung von Chromosomen oder von Chromosomenabschnitten. Dabei werden die Chromosomen innerhalb eines Chromosomenbestandes von ihrer ursprünglichen Position zu einer anderen verlagert.

Im Karyotypen werden Translokationen mit einem „t“ abgekürzt (Ausnahme „Robertson-Translokation“ => Abkürzung „rob“).

<b>Autosomale Trisomie</b>	<b>Strukturaberration</b>	<b>Gonosomale Aberration</b>
T13: Patau Syndrom	Robert'sonsche Translokation t(15q; 21q)	Klinefelter Syndrom
T16: T16-Syndrom	Reziproke Translokation t(6p; 17q)	XYY Syndrom
T18: Edwards Syndrom	Partielle Monosomie (Deletion, 1p <sup>-</sup> )	Triplo-X Syndrom
T21: Down Syndrom	Partielle Trisomie (18q <sup>+</sup> )	Turner Syndrom

### Stammbaumanalyse

Durch Analyse von Stammbäumen kann man genetischen Erbleiden, die unter Umständen rezessiv seit Generationen nicht aufgetaucht sind versuchen einzugrenzen und so eine Vorhersage über das erneute Auftreten zu machen. Sie gehört zu den populationsstatistischen Methoden.

#### **Notierung von Stammbäumen:**

<input type="checkbox"/>	gesunder Mann	<input checked="" type="checkbox"/>	kranker Mann	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	gesunder Mann, aber Anlagenträger
<input type="circle"/>	gesunde Frau	<input checked="" type="circle"/>	kranke Frau	<input type="circle"/>	<input checked="" type="circle"/>	gesunde Frau, aber Anlagenträger

Achtung: in vielen Stammbäumen sind die Anlagenträger nicht notiert!

#### **Tipps zur Analyse:**

1. Wie wird das jeweilige Merkmal vererbt - dominant oder rezessiv?  
Dominante Merkmale treten in jeder Generation auf.
2. Wird das betrachtete Merkmal auf Körperchromosomen (=autosomal) oder auf Geschlechtschromosomen (=gonosomal) vererbt. Krankheiten die gonosomal vererbt werden betreffen Männer in der Regel häufiger.
3. Kann man Rückschlüsse auf Genotypen ziehen? (evtl. auch durch Ausschluss?)

#### **Zusatzinformationen**

<https://de.wikipedia.org/wiki/Stammbaum>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Stammbaumanalyse>

## Stammbäume

Ein Stammbaum ist ein gerichteter Graph, der Verbindungen von Vor- und Nachfahren darstellt. Er dient der Ahnenforschung (Genealogie) und in der Medizin zum Aufspüren von Erbkrankheiten.

- Erste Verwandtschaftsbeziehungen sind in der Bibel erwähnt: Adam und Eva, Kai und Abel sowie die Nachfahren Moses.
- 1788 erschien das erste Buch über Ahnenforschung - man versuchte damit Zusammenhänge zwischen Vererbung und Verhalten des Menschen zu finden. Man untersuchte die Erbgänge auf Verhaltensmuster wie beispielsweise Fleiß oder Stolz. Heute weiß man, dass Erziehung und Umfeld mindestens 50% eines Menschen ausmachen.
- Quellen für Stammbäume sind z.B. private Listen, Geburtsurkunden oder Militärlisten aus öffentlichen und privaten Archiven.
- Meist sind nur eindeutig monogene Merkmale genau im Stammbaum verfolgbar. Bei polygenen Erbgängen ist es wesentlich schwerer, da diese komplexer sind.
- Das Verfahren zum Lesen und Interpretieren von Stammbäumen heißt Stammbaumanalyse.
- Die Stammbaumanalyse soll klären wie Merkmale vererbt werden.

**=> Ziel der Stammbaumanalyse ist es vom Phänotyp auf den Genotyp zu schließen.**

## Autosomale dominante Vererbung

Die häufigere Art der Vererbung von Erbkrankheiten ist die autosomale Vererbung. Man unterscheidet zwischen rezessiv- und dominant-autosomalen Erbkrankheiten. Erstere bleiben meist unerkannt, da der Träger in der Regel zu dem defekten Gen noch ein intaktes vom anderen Elternteil trägt, welches die Aufgabe der korrekten Enzymsynthese steuern kann.

### Beispiele für autosomale Vererbung:

- Achondroplasie (autosomal-dominant vererbte Skelettkrankheit)
- Blutgruppenvererbung
- Kurzfingerigkeit (auch Brachydaktylie genannt)
- Chorea Huntington (=Veitstanz - autosomal-dominant vererbte, degenerative Erkrankung der Nerven)
- Marfan-Syndrom (autosomal-dominante Veränderung des Bindegewebes)
- Myotone Dystrophie (autosomal-dominant vererbte Veränderung von Muskeln und Hormonhaushalt)
- Neurofibromatose (=Morbus Recklinghausen) - autosomal-dominant vererbte Veränderung der Haut und Muskeln, u.U mit Tumorbildung
- Glasknochenkrankheit (=Osteogenesis imperfecta) - Kollagenfehlbildung führt zu brüchigen Knochen

**Bei autosomal dominant vererbten Krankheiten ist nur ein mutiertes Allel notwendig, um den Phänotyp zu erzeugen.  
=> Im Stammbaum werden die defekten Allele mit Großbuchstaben gekennzeichnet.**

### Merkmalsträger sind in der Regel heterozygot, da

- die Krankheiten meist sehr selten ist und es einfach sehr unwahrscheinlich wäre, dass zwei Merkmalsträger zusammentreffen
- heutzutage Inzucht selten ist.

Tritt dennoch mal der Fall ein, dass ein Träger homozygot (reinerbig) an einer Erbkrankheit leidet, dann ist die Wahrscheinlichkeit groß (je nach Schwere der Krankheit), dass er frühzeitig stirbt.

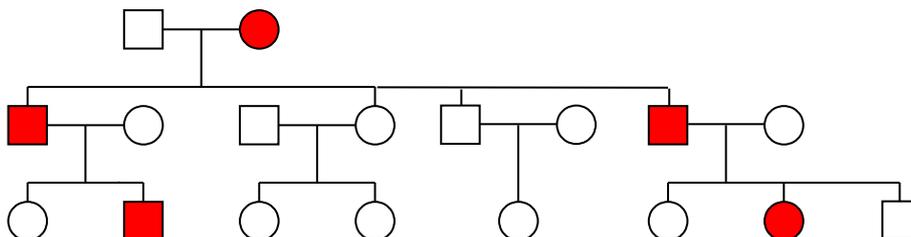
Da man also annimmt, dass Merkmalsträger heterozygot sind und ihrer entsprechenden Partner homozygot gesund sind, treffen folgende Aussagen für eine autosomal dominante Vererbung zu:

1. Jeder Kranke hat nur ein krankes Elternteil.
2. Die Krankheit tritt in jeder Generation auf.
3. Frauen und Männer sind gleichermaßen von der Erbkrankheit betroffen.
4. Die Krankheit wird mit 50% Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben.
5. Sind Kinder nicht die Merkmalsträger, so vererben sie das Merkmal nicht weiter.

### Beispiel: **Glasknochen**

Betroffene leiden unter extrem hoher Knochenbrüchigkeit. Ein mutiertes Allel A bewirkt neben dem Normalallel a die Ausbildung des Krankheitsbildes. Merkmalsträger sind (AA) oder (Aa).

Im homozygoten Zustand ist eine stärkere Ausprägung des Krankheitsbildes zu beobachten. Da nicht selten Homozygote nicht lebensfähig sind, geht man in diesem Beispiel davon aus, dass alle Merkmalsträger den Genotyp Aa haben.



### Autosomal rezessive Erbleiden

Haben zwei scheinbar gesunde Eltern kranke Kinder, so war mindestens einer der beiden nur phänotypisch gesund. Er hatte das Merkmal rezessiv weiter vererbt (=> ihr Erbbild ist heterozygot!). Das die Erbkrankheit übertragende Elternteil wird auch **Konduktor** (=Überträger) genannt. Konduktoren sind immer gesund.

Da die Krankheit rezessiv ist, müssen demzufolge erkrankte Kinder homozygot sein! Gesunde Kinder können homozygot gesund sein oder ebenfalls Konduktoren sein (also heterozygot). Letzteres führt dazu, dass Krankheiten über Generationen in Familien nicht aufgetreten sein können und plötzlich wieder zum Vorschein kommen.

#### **Wichtigstes Merkmale:**

Ein mutiertes Allel a bewirkt neben dem Normalallel A keine Krankheitssymptome.

Sind beide Partner heterozygot: (Aa) x (Aa)

=> Kinder: gesund : krank = 3 : 1

**Aus diesem Grunde geht immer eine höhere Wahrscheinlichkeit an autosomal rezessiven Erbkrankheiten zu erkranken, wenn Verwandtenehen vorliegen.**

(Bedenke auch, es gibt ca. 800 autosomal rezessive Erbkrankheiten!)

#### **Bsp.: Vererbung der Phenylketonurie - PKU - (Stoffwechselkrankheit)**

Die Phenylketonurie (PKU) ist die eine der häufigsten angeborenen Stoffwechselstörungen - 1:8000 Neugeborenen leidet darunter. Sie wird meistens bei den Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft diagnostiziert und kann dann durch angepasste Nahrung in ihren Auswirkungen abgeschwächt werden.

Bei Betroffenen schlägt die Umwandlung der mit der Nahrung aufgenommenen Aminosäure Phenylalanin in Tyrosin fehl, wodurch sich Phenylalanin im Körper anreichert und dann auf einem anderen Wege (Sekundärstoffwechsel) zu Phenylpyruvat, Phenylacetat oder Phenyllactat abgebaut wird. Diese Stoffe würden sonst im Körper nicht entstehen. Sie sind in ihrer Wirkung giftig und führen zu schweren geistigen Entwicklungsstörungen und Epilepsie.

**=> Die „falschen“ Abbauprodukte des Phenylalanin schädigen das Nervensystem**

Ein weiterer harmloser Stoff, das Phenylketon, entsteht ebenfalls. Es wird mit dem Urin ausgeschieden und war für den Namen der Krankheit verantwortlich.

Hilfe und Linderung bringt eine eiweißarme Diät. Wird sie vom ersten Lebenstag an durchgeführt und idealerweise auch für immer durchgehalten, so kann die Krankheit fast symptomlos bleiben.

Wie fast alle Erbkrankheiten ist aber auch die Phenylketonurie unheilbar!

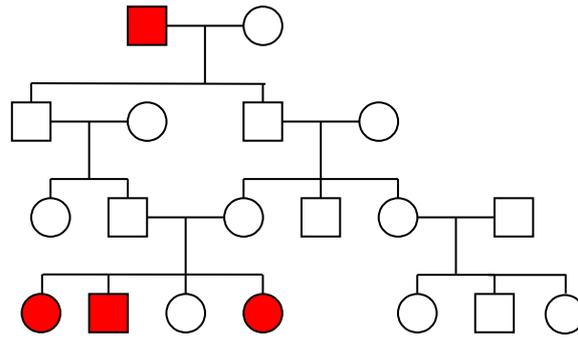
#### **Zusammenfassung:**

- Erhöhung der Phenylalaninkonzentration auf das 30-fache des Normalwertes.
- Ursache ist ein falscher Abbau von Nahrungseiweißen
- Tyrosinmangel
- Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure im Harn

=> Veränderung von Nervenzellen und Nervenhüllzellen

=> unbehandelt führt es zu hochgradigem Schwachsinn.

**Stammbaum einer Familie, in der Phenylketonurie auftritt:**



Bestimme die Genotypen!

<https://de.wikipedia.org/wiki/Phenylketonurie>

### Gonosomal rezessive Erbleiden

Ein gonosomaler Erbgang zeichnet sich dadurch aus, dass die Allele für die Krankheit auf dem X-Chromosomen liegen. Die Y-Chromosomen sind fast „genleer“.

Dies hat zur Folge, dass:

1. deutlich mehr Männer als Frauen betroffen sind, da Männer nur ein X-Chromosom besitzen und somit ein einziges defektes Allel sich bereits phänotypisch auswirkt (so als wäre die Erbkrankheit dominant!), wohingegen bei einer Frau auf beiden Chromosomen das rezessive Allel vorhanden sein muss, damit die Frau phänotypisch auffällig wird.
2. bei diesem Erbgang Töchter eines kranken Mannes immer Konduktorinnen sind! Söhne erkrankter Männer hingegen, haben die Krankheit nie (Siehe auch Kreuzungsschemen weiter hinten).

#### a) Die Bluterkrankheit (Hämophilie):

Dieser Erbkrankheit liegt eine Störung der Blutgerinnung zugrunde. Sie wird **rezessiv** auf dem **X-Chromosom** vererbt und tritt deshalb vor allem bei Männern auf, da sie kein zweites X-Chromosom haben. Die Krankheit wurde auch Krankheit der Königshöfe genannt, da sie besonders bei britischen und russischen Adelsgeschlechtern des 18. und 19. Jahrhunderts auftrat. Ursache war ein ständiges Heiraten innerhalb eng verwandter Blutlinien, sodass die Krankheit immer wieder auftrat. Die unter Königshäusern vorkommenden Attentate auf Thronerben wurden z.T. mit Stecknadeln ausgeführt. Schon an solch kleinen Wunden sind die Erben dann verblutet.

Bluter leiden an einem defekten Gen, welches nicht mehr die Information zur Herstellung der Gerinnungsstoffe aufweist. Insgesamt kennt man sechs verschiedenen Typen von Blutern. Deshalb müssen Betroffene ständig aufpassen, sich keine äußeren oder auch inneren Verletzungen durch Prellungen zuzuziehen. Sie würden sonst verbluten, da das Blut aus Wunden nicht oder nur langsam gerinnt.

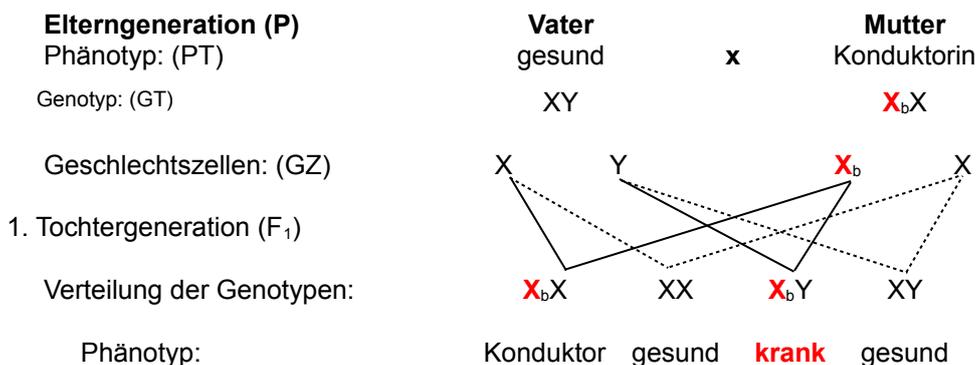
**Symptome:** verlängerte Blutgerinnungszeit (mehr als 15 min)  
Hämatome (Blutergüsse aufgrund von inneren Blutungen)

**Ursache:** Ausfall eines Gerinnungsfaktors  
z.B. Hämophilie A → Gerinnungsfaktor VIII fehlt  
Hämophilie B → Gerinnungsfaktor IX fehlt

#### Häufigkeit:

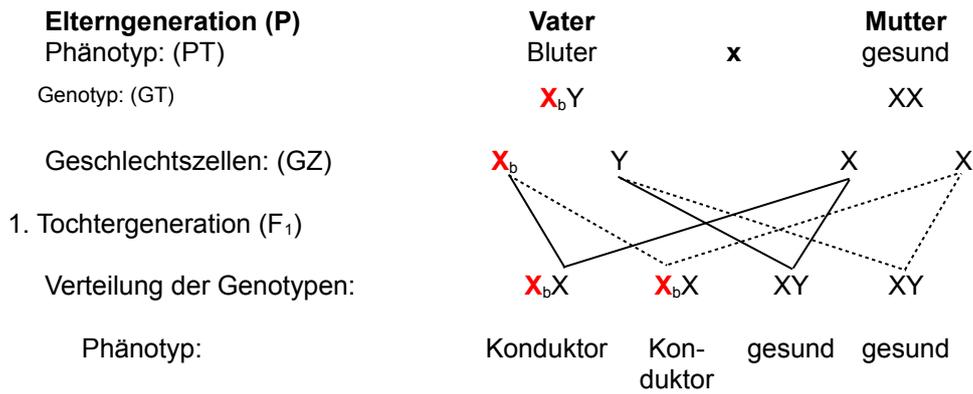
Männer: 1 : 10 000  
Frauen: 1 : 100 000 000

#### Erbgang: Möglichkeit 1:



=> 50 % der Söhne sind **erbkrank** Bluter, 50 % der Töchter sind **Konduktorinnen!**

**oder: Möglichkeit 2:**



**=> Ein Bluter gibt an Söhne nur „gesunde“ Anlagen weiter => alle Söhne sind gesund! Alle Töchter sind aber Konduktorinnen.**

**Wichtig: Reziprozitätsgesetz gilt hier nicht!**

- <https://de.wikipedia.org/wiki/Bluterkrankheit>
- <https://de.wikipedia.org/wiki/Hämostase> (Blutgerinnung im Detail)

**b) Rot-Grün-Sehschwäche****Herr J. Scott schrieb am 26. Mai 1777:**

*„Es ist ein altes Familienleiden: mein Vater hat genau dieselbe Anomalie; meine Mutter und eine meiner Schwestern konnten alle Farben fehlerfrei sehen, meine andere Schwester und ich in der gleichen Weise unvollkommen. Diese letzte Schwester hatte zwei Söhne, beide betroffen, aber sie hat eine Tochter, die ganz normal ist. Ich habe einen Sohn und eine Tochter, und beide sehen alle Farben ohne Ausnahme; so ging es auch ihrer Mutter. Meiner Mutter Bruder hatte denselben Fehler wie ich, obgleich meine Mutter, wie schon erwähnt, alle Farben gut kannte.*

*Ich kenne kein Grün in der Welt. Eine rosa Farbe und ein blasses Blau sehen gleich aus, ich kann sie nicht unterscheiden. Ein kräftiges Rot und ein kräftiges Grün ebenfalls nicht, ich habe sie oft verwechselt. Aber Gelb und alle seine Abstufungen von Blau kenne ich absolut richtig und kann Unterschiede zu einem erheblichen Grad von Feinheit erkennen, ein kräftiges Purpur und ein tiefes Blau verwirren mich.*

*Ich habe meine Tochter vor einigen Jahren einem vornehmen und würdigen Mann vermählt. Am Tage vor der Hochzeit kam er in einem weinroten Mantel aus bestem Stoff in mein Haus. Ich war sehr gekränkt, dass er (wie ich glaubte) in schwarz kam. Aber meine Tochter sagte, die Farbe sei vornehm, es seien meine Augen, die mich trügen.“*

**Aufgabe:**

1. Erstelle den Stammbaum der Familie und kennzeichne Erbkrankte und Konduktoren. Als Symbole verwendest Du **F** für das gesunde Allel und **f** für das defekte Allel.
2. Versuche soweit wie möglich alle Genotypen zu bestimmen.
3. Welche Hinweise lassen sich in dem Stammbaum finden, das ein gonosomaler Erbgang vorliegt?

**Hintergrund:**

Man unterscheidet heute zwischen der kompletten Farbblindheit (nur Grautöne werden gesehen) und der Rot-Grün-Sehschwäche. Weiterhin gibt es noch Menschen, denen bestimmte Zapfentypen fehlen (für das Farbsehen gibt es drei Zapfentypen: rot - grün - blau).

Der Mensch benötigt die zwei Stoffe Retinal und Opsin, um den Sehfärbstoff Rhodopsin für rote und grüne Farben zu bilden. Man unterscheidet dabei zwischen dem Rot-Opsin und Grün-Opsin. Ihre Bildung geschieht durch Umwandlung durch drei Gene, welche nah beieinander auf dem X-Chromosom liegen.

So kann durch Crossing-Over-Fehler der Meiose, es zu Verlusten eines dieser Gene kommen. Der entsprechende Sehfärbstoff kann also nicht mehr gebildet werden. Es kommt also zu einer Verschiebung der Absorptionsmaxima der Sehzellen, da die restlichen Farben noch erkannt werden. Rot und Grün werden teilweise auch noch schwach erkannt, je nachdem wie viele Gene verloren gegangen sind. Ist die Krankheit schwach ausgeprägt (=> Farbsehschwäche für Orange- und Grüntöne), so hat der Betroffene z.B. Schwierigkeiten beim Unterscheiden von reifen und unreifen Kirschen oder beim Suchen von Preiselbeeren und Walderdbeeren.

Ist der Rot- oder Grünrezeptor hingegen stark geschwächt, so ist der Betroffene blind für bestimmte Farben - einzig die Unterscheidung anhand der Helligkeitswerte bleibt erhalten.

**Häufigkeit der Rot-Grün Sehschwäche:** bei Männern: 9 %      bei Frauen: 0,8 %

**Zusatzinformationen**

<https://de.wikipedia.org/wiki/Farbenblindheit>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Rot/Grün-Sehschwäche>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Opsin>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Stammbaumanalyse>

### **Die Bluterkrankheit der Fürstenhäuser**

Zu ca. 70% ist Hämophilie bei Betroffenen geerbt, die übrigen 30% gehen auf spontane Mutationen zurück.

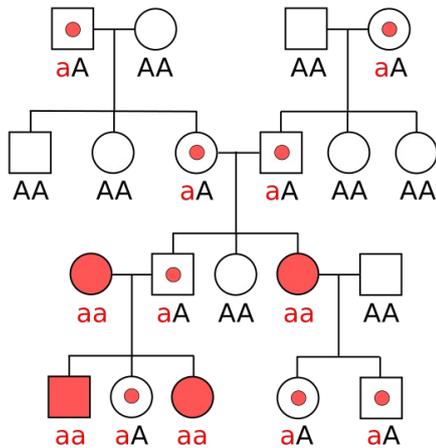
### **Blutgerinnung im Detail**

Siehe auch: <https://de.wikipedia.org/wiki/Hämostase>

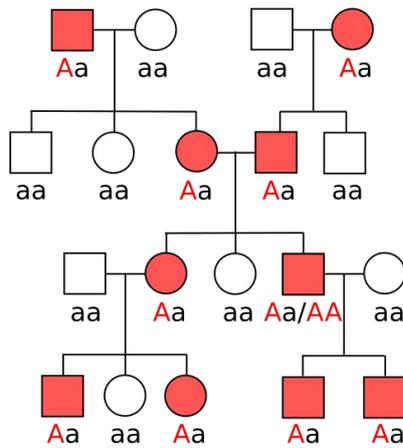
### Tipps zur Unterscheidung der Erbgänge

Vergleiche die Stammbäume der drei Krankheiten:

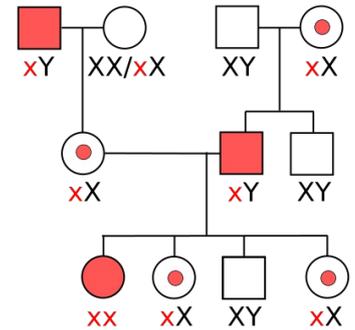
Autosomal-rezessiver Erbgang



Autosomal-dominanter Erbgang



Gonosomal-rezessiver Erbgang



Beachte: - für Frauen ist die Krankheit rezessiv, sie können Konduktorinnen sein!

- Bei Männern ist sie immer phänotypisch sichtbar, da ein zweites X-Chromosom fehlt

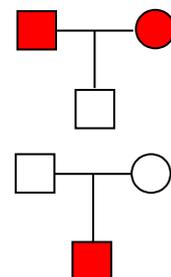
Beachte: - eine mögliche Verwandtenbeziehung verstärkt massiv das Auftreten der Krankheit!

Beachte: Jede Generation zeigt Erkrankte

- Generationen können übersprungen werden => Konduktoren sind phänotypisch gesund!

#### a) Rezessive - dominant Unterscheidung

- Rezessive Krankheiten tauchen seltener und nicht in jeder Generation auf. Beachte, dass es bei rezessiven Erbkrankheiten Konduktoren gibt. Diese sind selbst nicht erkrankt, können die Krankheit aber vererben.
- Wenn der Erbgang rezessiv ist, dann tritt das Merkmal nur bei Homozygoten auf.
- Gonosomal rezessiver Erbgang: deutlich mehr Männer sind betroffen.
- Gonosomal dominanter Erbgang: männliche Merkmalsträger haben nur kranke Töchter. => ungefähr doppelt so viele Frauen sind betroffen!
- Rezessiver Erbgang: phänotypisch gesunde Eltern zeugen kranke Nachkommen.
- Autosomal dominanter Erbgang: Männer und Frauen gleichstark betroffen.
- Wenn zwei phänotypisch kranke Eltern ein phänotypisch gesundes Kind haben, so ist die Krankheit autosomal dominant. (Bei Gonosomalität gilt diese Regel auch für männliche Nachfahren!)
- Haben zwei phänotypisch gesunde Eltern ein krankes Kind, so muss die Krankheit rezessiv vererbt sein.



**b) Unterscheidung gonosomal und autosomal**

- **Für dominante Erbgänge gilt:**  
Ein Hinweis auf Autosomalität liegt vor, wenn gesunde Töchter eines kranken Vaters entstehen. Wäre die Krankheit gonosomal, so wäre die Tochter mit 100% Wahrscheinlichkeit erkrankt (da das Merkmal ja dominant vererbt wird).
- **Für rezessive Erbgänge gilt:**  
Gonosomalität liegt vor, wenn zwei phänotypisch erkrankte Eltern phänotypisch erkrankte Kinder haben. Liegt jedoch ein phänotypisch gesunder Vater mit einer erkrankten Tochter vor, so weist dies auf Autosomalität (bzw. gonosomal dominante Vererbung) hin.
- **Für X-Chromosomale Erbgänge gilt:**
  - bei einem gonosomal-rezessiven Erbgang sind alle Söhne einer Merkmalsträgerin krank.
  - Töchter können nur erkranken, wenn auch der Vater Merkmalsträger ist.
  - bei einem gonosomal-dominanten Erbgang sind alle Töchter des Merkmalträgers (Vater) selbst auch Merkmalsträgerinnen, alle Söhne hingegen sind merkmalsfrei.
- Bei autosomalen Erbleiden ist das Merkmal statistisch bei beiden Geschlechtern gleich häufig. Bei gonosomaler Vererbung ist das Merkmal bei Männern häufiger zu finden.

**c) Vergleichende Übersicht**

<b>Autosomal-dominant</b>	<b>Autosomal-rezessiv</b>
Männer und Frauen erkranken mit gleicher statistischer Häufigkeit (nur ein Hinweis - kein Beweis!)	Männer und Frauen erkranken mit gleicher statistischer Häufigkeit (nur ein Hinweis - kein Beweis!).
Genotypisch Kranke sind auch phänotypisch krank	Merkmalsträger sind in der Regel nicht erkrankt (nur wenn sie das defekte Gen homozygot haben - also zweimal!).
Man findet in der Regel phänotypisch Erkrankte in jeder Generation.	Das Merkmal kann Generationen überspringen.
Phänotypisch kranke Kinder haben mindestens ein phänotypisch krankes Elternteil.	Phänotypisch kranke Kinder können phänotypisch gesunde Eltern haben.

<b>Gonosomal-dominant</b>	<b>Gonosomal-rezessiv</b>
Es gelten alle bisherigen (oben genannten) Aussagen des autosomal-dominanten Erbgangs.	Es erkranken mehr Männer als Frauen (nur ein Hinweis - kein Beweis!).
Wenn der Vater krank und die Mutter gesund ist, dann sind alle Töchter krank und alle Söhne gesund (=> der ist Erbgang gonosomal-dominant).	Phänotypisch gesunde Eltern, können phänotypisch kranke Söhne, aber keine kranken Töchter haben.
Wenn der Vater gesund und die Mutter krank ist, dann sind Töchter und Söhne im gleichen Verhältnis krank.	Das Merkmal kann Generationen überspringen.
	Frauen sind nur dann phänotypisch krank, wenn der Vater phänotypisch krank und die Mutter gleichzeitig Konduktorin war.

### Genkopplung bei Erbkrankheiten

Genkopplung tritt natürlich nicht nur bei „gesunden“ und funktionierenden Merkmalsausprägungen des Körpers auf, sondern auch bei defekten Genen, da auch diese weitervererbt werden.

1938: Verschner und Rath wurden aufmerksam, da in einer Familie die Bluterkrankheit und die rot-grün-Sehschwäche auftraten.

#### **Gesunde Mutter hat 4 Söhne**

Bluter	$X^bY$
RGB	$X^rY$
RGB-Bluter	$X^{r^b}Y$
gesund	$XY$

Ursache für eine unerwartete Verteilung ist ein ebenfalls mögliches Crossing-over während der Meiose!

#### **Genkopplung und Genaustausch im X-Chromosom**

Gene für Farbentüchtigkeit und Blutgerinnung auf X-Chromosom gekoppelt;  
Beide Gene auf dem selben Chromosom!

**Annahme:** Eine Frau ist Konduktorin für beide Erbkrankheiten => Doppelkonduktorin

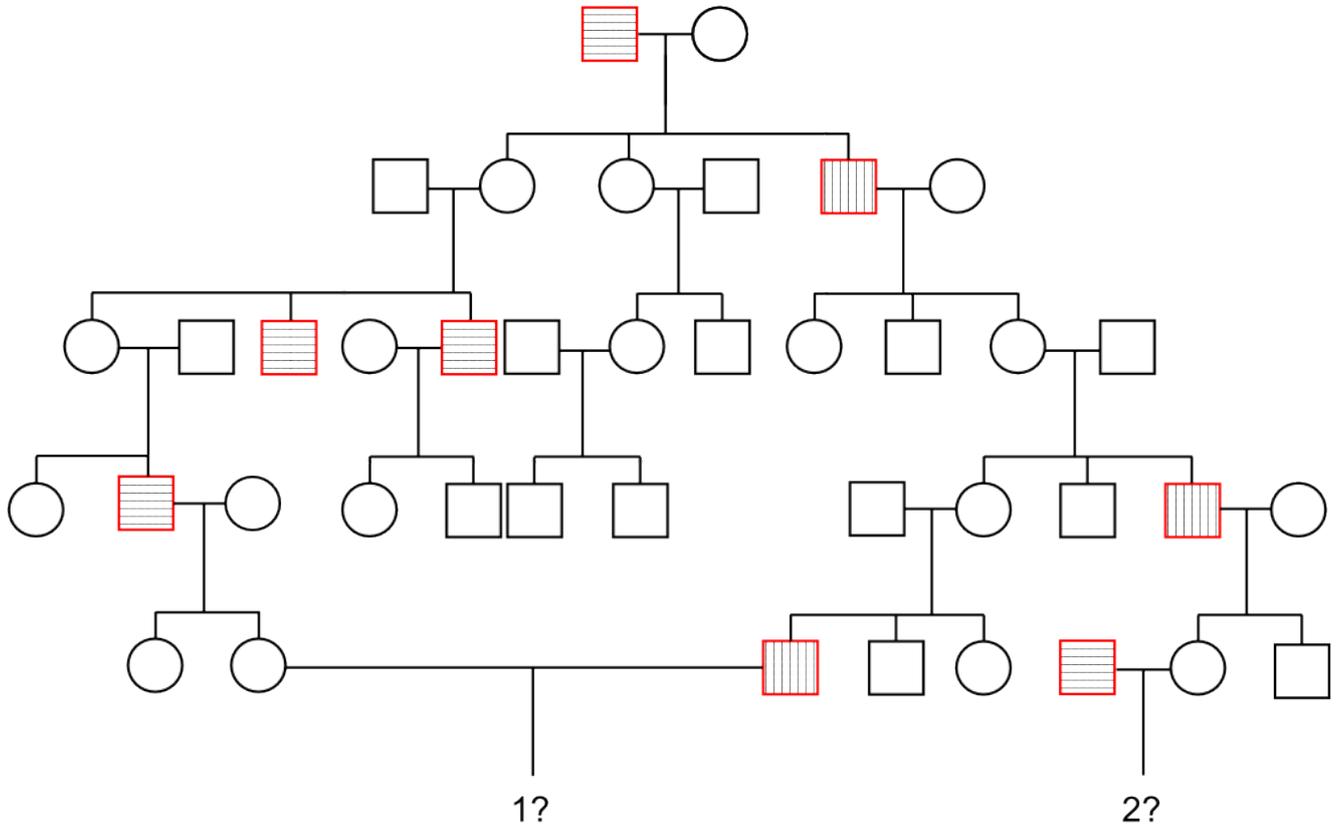
Möglichkeiten:  $X^rX^b$  oder  $X^{r^b}X$   
Söhne 50 % RGB; 50 % Bluter  
wegen Genkopplung => Einschränkung der freien Kombinierbarkeit

#### **Beispiel für X-chromosomal dominant:**

X-chromosomal dominant: Nystagmus  
 $X^N X$  und  $X^N Y$  gleichermaßen betroffen

### Kombination von 2 Erbkrankheiten

Zwei befreundete Pärchen einer Großfamilie wünschen sich beide Nachwuchs. Allerdings sind in der Großfamilie bereits die Bluterkrankheit und die rot-grün-Sehschwäche aufgetreten. Da es einen Familienstammbaum gibt befragen sie einen Arzt nach seiner Meinung. Dieser ist der Meinung, dass die Chance ein erkranktes Kind zu bekommen bei männlichem Nachwuchs 50% ist und bei weiblichem so gut wie ausgeschlossen ist. Stimmt Du für beide Paare zu?



▬▬▬ Bluter     
 ▮▮▮ Rot-grün-Sehschwäche     
 ▧▧▧ Bluter & Rot-grün-Sehschwäche

Kombination von 2 Erbkrankheiten: Bluterkrankheit und rot-grün Sehschwäche

Analysiere den Stammbaum und treffe Vorhersagen für die Kinder 1 und 2.

**Zusatzinformationen**

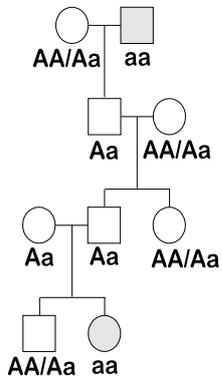
<https://de.wikipedia.org/wiki/Stammbaumanalyse>



**Einige Lösungen:**

1. z.B. Tenor = HH , Bass = TT (T = Tief, H = Hoch)  
 Sopran = HH, Alt = TT

2.



3. Tauben: Rot-gescheckt x braun

BBAA x bbaa (Genotyp)  
 BA ba (Gameten)  
 BbAa (F1-Generation)

(=> F2 nach Kombinationsquadrat)

4. P: RRLL x rrlI

F1: ReLI

Gameten: RL RI rL rI

F2:

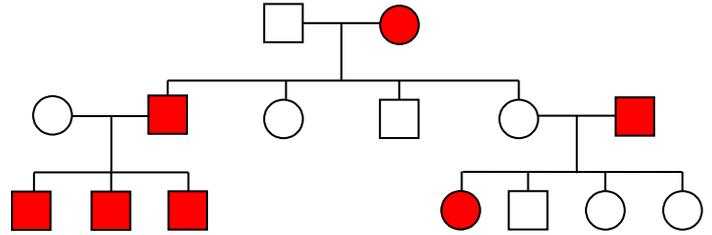
rot	-	lang	: 1
rot	-	oval	: 2
rot	-	rund	: 1
rosa	-	lang	: 2
rosa	-	oval	: 4
rosa	-	rund	: 2
weiß	-	lang	: 1
weiß	-	oval	: 2
weiß	-	rund	: 1

**Aufgaben zur Stammbaumanalyse II**

**1. Anomalie des Handskelettes:**

In einer Familie treten vermehrt Erkrankungen des Handskeletts auf. Welcher Erbgang liegt zugrunde?

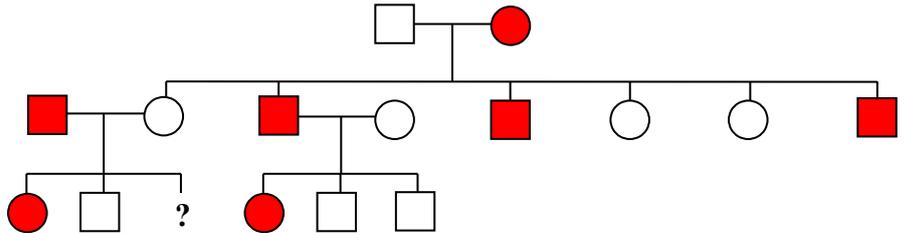
Gib dazu, soweit möglich, die Genotypen an.



**2. Rot-Grün-Farbsehschwäche:**

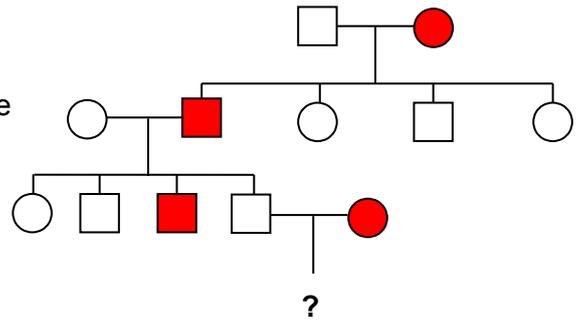
Nach welchem Erbgang wird die Krankheit vererbt?

Bestimme die Genotypen und den möglichen Genotyp eines weiteren Kindes (an der freien Position).



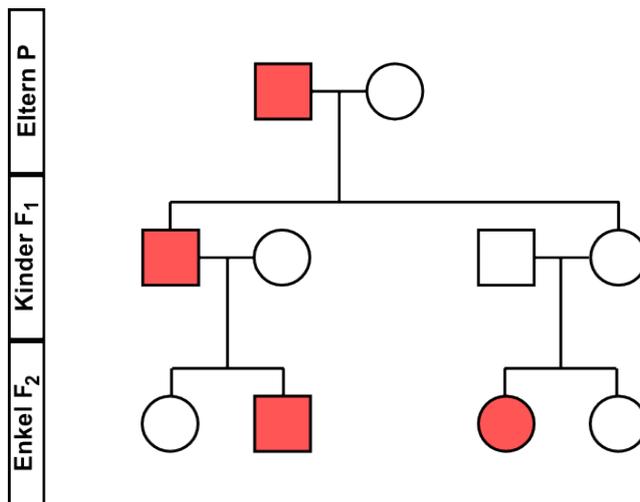
**3. Hasenscharte**

In einer Familie tritt über mehrere Generationen hinweg eine „Hasenscharte“ auf. Diese Spalte in der Oberlippe kann nach der Geburt operativ entfernt werden. Bestimme Erbgang, Genotypen und das Verhältnis für ein krankes Kind an der freien Stelle.

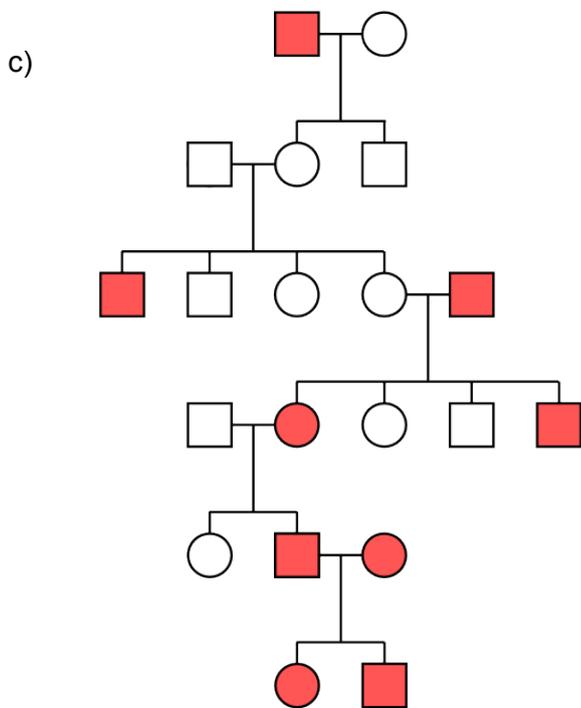
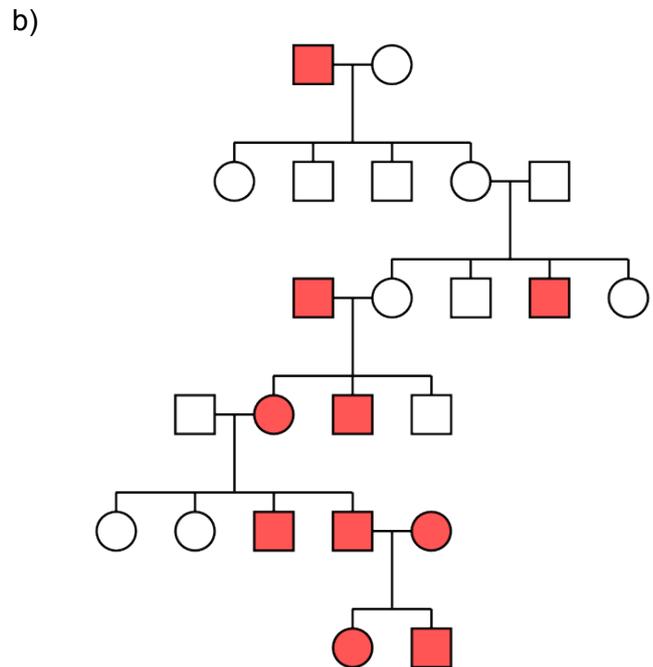
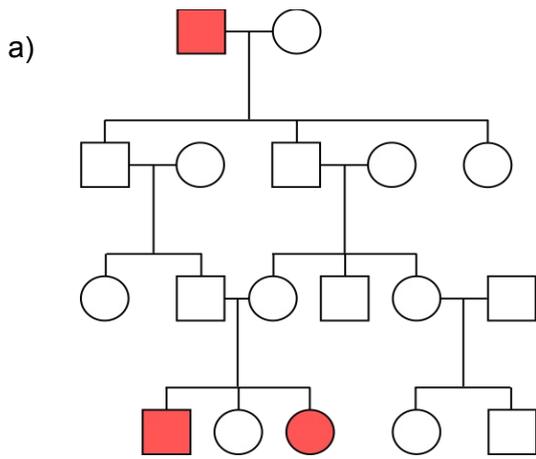


**4. Mukoviszidose**

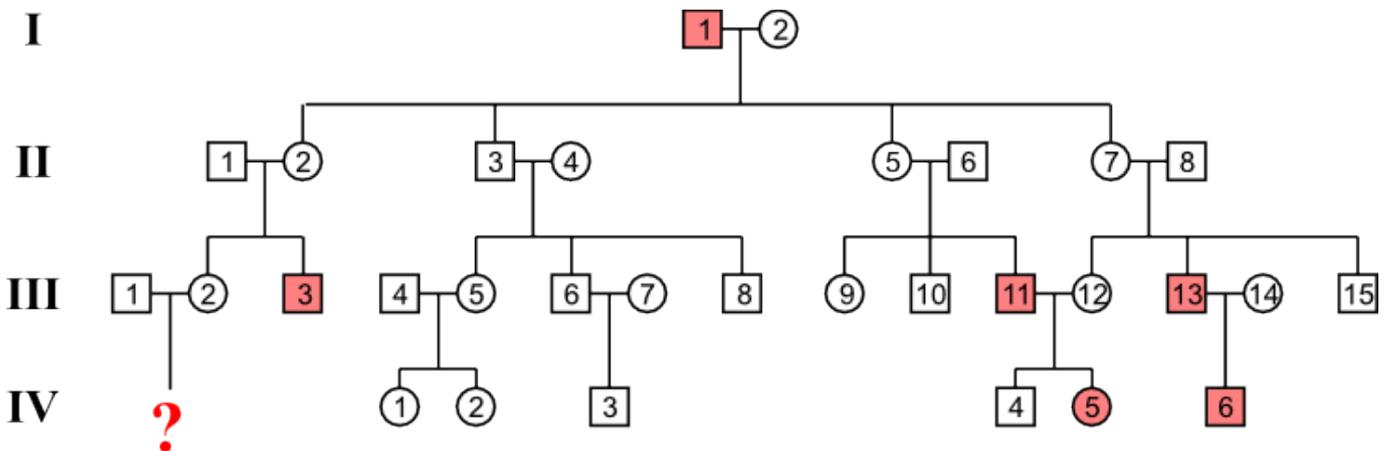
Bestimme am nebenstehenden Stammbaum alle Genotypen und somit den Erbgang.



5. Zwei der folgenden Stammbäume (a-c) zeigen Familien mit rot-grün-Farbsehschwäche. Der dritte Stammbaum die Erbkrankheit „Albinismus“. Kannst Du sie zuordnen?  
 Tipp: Beide Krankheiten werden rezessiv vererbt, aber nicht beide sind gonosomal!



6. Bestimme den Genotypen und somit die mögliche Gefährdung des Nachkommens der Eltern 1 & 2 der dritten Generation. Welche Krankheit könnte für diesen Stammbaum in Frage kommen?



**Lösungen:**

Zu 4) Da rechts eine Generation übersprungen wird, ist die Krankheit rezessiv.

Aufgrund dessen kann es auch nicht gonosomal sein, da bei einer gonosomalen rezessiven Krankheit der gesunde Vater definitiv ein intaktes X-Chromosom haben müsste, welches er an beide Töchter vererbt. Diese Töchter wären bei einer rezessiven Krankheit also dann Konduktorinnen und keinesfalls krank. Da es aber eine kranke Tochter gibt, folgt daraus, dass die Krankheit zwingenderweise autosomal und rezessiv ist.

Zu 5)

Stammbaum a)

- gesunder Vater mit kranker Tochter => Hinweis auf Autosomalität
- in der dritten Generation haben zwei gesunde Eltern eine erkrankte Tochter. Dies ist nur bei autosomalen Erbkrankheiten möglich. => autosomale Erbkrankheit (Albinismus!)

Stammbaum b)

- phänotypisch kranke Eltern haben ein krankes Kind => Gonosomalität
- alle Söhne einer erkrankten Mutter sind krank => Gonosomalität

Stammbaum c)

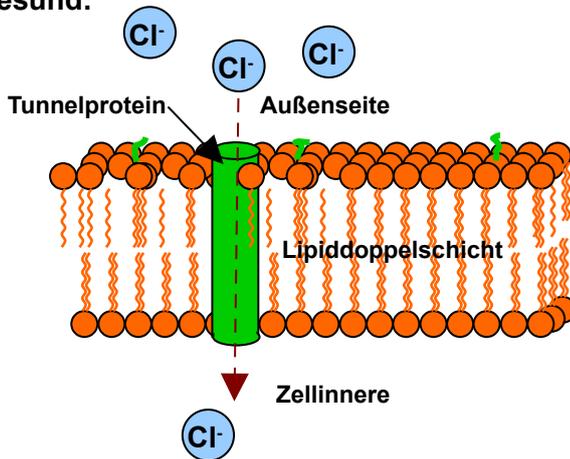
Töchter können nur erkranken, wenn auch der Vater Merkmalsträger ist => Gonosomalität

## Diagnose und Therapie von Erbkrankheiten

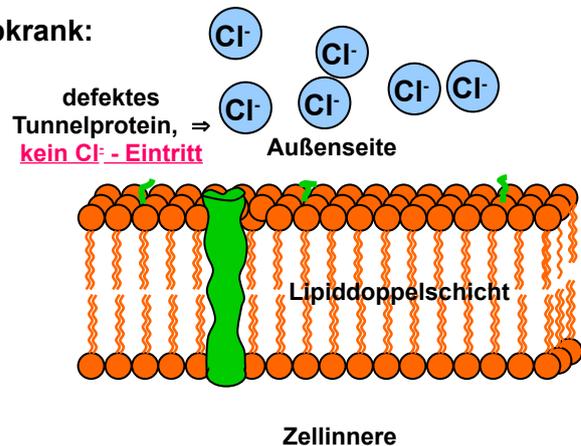
Die Mukoviszidose (lat. mucus: Schleim / viscidus: zäh, klebrig) wird auch zystische Fibrose (engl. cystic fibrosis) bzw. CF genannt. Diese Stoffwechsel-Erbkrankheit wird autosomal-rezessiv vererbt.

Die Ursachen für diese Krankheit sind gut erforscht. Ein Gendefekt am langen Arm des 7. Chromosoms (am CFTR-Gen (cystische-Fibrose-Transmembran-Regulatorprotein)) sorgt dafür, dass ein integrales Zellmembranprotein, welches als Tunnelprotein für den Transport von Chlorid durch die Zellmembran sorgt, nicht mehr funktioniert.

**Gesund:**



**Erbkrank:**



Wie man erkennt, wird durch den Gendefekt das Tunnelprotein unbrauchbar und somit seine Kanalfunktion gestört. Es scheint mehr als 1900 mögliche Mutationen des CFTR Gens zu geben. Die häufigste ist eine Punktmutation ( $\Delta F508$ ), welche durch das Fehlen der Aminosäure Phenylalanin (=Deletion) an der Position 508 im Erbgut des betroffenen CFTR Gens vorkommt. Sie betrifft ca. 70 Prozent aller Erkrankten.

### Die Folgen eines defekten Chloridkanals sind groß:

Chlorid ist Bestandteil vieler Produkte von exokrinen Drüsen (Drüsen, die ihr Sekret an eine innere oder äußere Körperoberfläche abgeben). Demzufolge sind die Produkte (Hormone, Verdauungsflüssigkeiten, Schleim und andere Körperflüssigkeiten) stark verändert:

Die betroffenen exokrinen Drüsen können nicht genügend Wasser durch Osmose aufnehmen, da der dazu notwendige Konzentrationsunterschied (= Konzentrationsgradient) zu gering ist. Demzufolge enthalten Bronchialsekret, Sekrete der Bauchspeicheldrüse, Sekrete der Leber und Galle, Sekrete der inneren Geschlechtsorgane (z.B. Prostata) und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen sowie des Dünndarms zu wenig Wasser. Die Sekrete sind folglich zähflüssiger, was dann Funktionsstörungen an den betreffenden Stellen auslöst. Mukoviszidose ist also eine Multisystemerkrankung.

Besonders der Abtransport und der Abbau solcher veränderten Sekrete erweist sich für den Körper als schwierig. Folgen sind zum Teil Organschäden an Lunge, Bauchspeicheldrüse, Dünndarm, Leber und Galle. Im Dünndarm fehlen zusätzlich Verdauungsenzyme.

Die Krankheit ist als Erbkrankheit (autosomal-rezessiv vererbt) sehr häufig: Auf ca. 2000 Geburten kommt ein erkranktes Kind. Dieser Wert schwankt regional sehr stark. In Deutschland liegt der Wert bei ca. 1:3300). Die Krankheit ist schon bei Kleinkindern bemerkbar und schränkt die Betroffenen sehr ein. Die mittlere Lebenserwartung liegt bei ca. 40 Jahren.

Mukoviszidose kann vorgeburtlich diagnostiziert werden. Die Diagnose ist mit Hilfe einer DNA-Sonde (Hybridisierung) möglich. So wird z.B. zur zu untersuchenden DNA (z.B. „Patienten-DNA“) die Gensonde hinzugefügt und man schaut, ob eine basenspezifische Zusammenlagerung (Hybridisierung) erfolgt.

Eine Heilung ist derzeit nicht möglich. Durch moderne Therapien kann den Symptomen aber entgegengewirkt werden.

**Durch Gendiagnose feststellbare Krankheiten:**

- Sichelzellanämie
- Mukoviszidose (CF)
- Thalassämie
- Lesch-Nyhan-Syndrom
- Chorea-Huntington
- Hämophilie B
- Morbus Alzheimer
- Duchenne-Muskeldystrophie
- Down-Syndrom
- Bluterkrankheit
- Immundefekte
- Muskelerkrankungen
- Blutarmut
- Ahorsirupkrankheit
- Joubert-Syndrom
- Phenylketonurie
- Apert-Syndrom
- Lesch-Myhan-Syndrom

**Aufgaben:**

1. Wie erkannte man die Krankheit im Mittelalter?
2. Auf welchem Merkmal der Krankheit beruhte dieser Nachweis?
3. Was liegt hier für eine Mutation vor? Wie ist die Basenfolge verändert?
4. Wie wirkt sich diese Deletion hier aus? (Arbeit mit Code-Sonne – Leseraster beginnt mit erster Base)
5. Wie müsste die Basenfolge einer DNA-Sonde aussehen, mit der man gezielt das defekte Allel bei Mukoviszidose nachweisen kann?
6. Könnte man mit DNA-Sonden auch Trisomie 21 nachweisen?

**Zusatzinformationen:**

<https://de.wikipedia.org/wiki/Mukoviszidose>

### Therapie von Erbkrankheiten

Durch rechtzeitige Maßnahmen (z. B. Eine spezielle Diät bei Stoffwechselkrankheiten) können manche Erbleiden abgeschwächt werden. Die für die Krankheit verantwortlichen Mutationen können natürlich jedoch nicht behoben werden. Allerdings gibt es gentechnische Forschungsversuche, die als Hintergrund das Übertragen von gesunden Genen in das Erbgut von Betroffenen zum Ziel haben.

Für eine künftige Gentherapie von erbkranken Menschen ist es dabei natürlich wichtig, dass die eingeschleusten Gene an der richtigen Stelle in den DNA-Strang eingebaut werden. Dazu dienen „Genfähren“, „Gentaxis“, „Transportvehikel“.

In die größere eukaryotischen Zellen kann man durch Mikroinjektion einbringen. Eine solche „Genkanone“ ist ca. **1nm** dick und hat als „Geschosse“ Wolfram- oder Goldkugelchen. Diese fixieren auf der DNA die zu übertragenden Genen.

=> **Vorteil:** Unerwünschte Gene von Viren oder Plasmiden gelangen nicht in den behandelnden Organismus.

Aber keiner weiß, welches Gen (auch defekt) in Zukunft noch gebraucht wird!

Außerdem trägt jeder Mensch statistisch 1-2 Mutationen in sich (pro 100 000 Genen eine Mutation => pro Mensch 1-2!).

### Das Humangenomprojekt (HUGO)

Das Human Genome Project (HGP) wurde im Herbst 1990 gegründet. Das Ziel ist, das Genom des Menschen vollständig zu entschlüsseln und zu kartieren (d. h. die Abfolge der Basenpaare zu identifizieren). Als Motivation dient die Idee, dass dann die Grundlage für die Erforschung von Erbkrankheiten und für das Verständnis der molekularen Mechanismen der Krebsentstehung gelegt wäre. Für mögliche zukünftige Therapien wäre so ein Grundstein gelegt.

Als Beispiel wurde 1990 genannt, z.B. die mit uns verwandten Schimpansen, welche 96% ihres Erbgutes mit uns gemeinsam haben, auf die bei Ihnen vorliegende Resistenz von Malaria zu untersuchen. Würde sie entdeckt werden, so könnte dieses Gen evtl. auch beim Menschen aktiviert werden. Die Dimension des Vorhabens ist gewaltig. Wenn man den genetischen Codes eines Menschen auf DIN A4 Blätter schreiben würde, so benötigt man davon ca. 220000!

**3 Phasen:** (1) physikalische Kartierung  
(2) Sequenzierung  
(3) Identifizierung aller Gene und funktionelle Genomanalyse

**zu (1)** Humangenom umfasst ca. 3,08 Milliarden Basen (oder 3080 Mb bzw.  $3 \cdot 10^9$  bp)  
60 Mb entfallen auf die ca. 25.000 Gene (<2 %)

chromosomale Bandenmuster (Auflösung mehrere Mb)

mit HUGO Bestimmung auf 1 bp genau

**Methode:** u.a. Klonierung mit BAC-, PAC- und YAC-Vektoren und  
Erstellung von genomischen DNA-Bibliotheken.

*(BAC = bacterial artificial chromosomes, können bis zu 300 kb große DNA-Fragmente aufnehmen)*

*PAC = P1-derived artificial chromosomes, können bis zu 150 kb große DNA-Fragmente aufnehmen*

*YAC = yeast artificial chromosomes, können bis zu 2 Mb große DNA-Fragmente aufnehmen)*

Erstellung der Bibliotheken durch selten schneidende RE  
(z.B. NotI alle ca. 50-100 kb eine Schnittstelle im Humangenom)

=> Bibliothek mit 200.000 Klonen (je 10 mal vorhanden) die sich partiell überlappen.

#### **Vorgehensweise zum Erstellen der Karte:**

z.B. „**chromosome walking**“

- für die Enden einer Sequenz werden Sonden erstellt
- => Suche nach weiteren Klonen, die diese Sequenz aufweisen
- => mögliche Überlappungen sind gefunden
- => allmähliche Erweiterung auf das Gesamtgenom.

#### **zu (2)**

- 1992 erste Genkarten für die Chromosomen 21 und Y
- 1999 Sequenzierung des Chromosoms 22
- 2000 Sequenzierung des Chromosoms 21
- 2001 vollständige Sequenzierung wird bekanntgegeben, obwohl noch ca. 150.000 Lücken im Genom vorlagen.
- 2005 Sequenzierung des Chromosoms 1. Alle 23 Chromosomenpaare sind damit sequenziert. Allerdings sind noch 341 Lücken bekannt (33 davon lassen sich mit den heutigen Methoden nicht sequenzieren).
- 2006 Auf den Genkarten sind mittlerweile ca. 1500 „Krankheitsgene“ identifiziert. Dies ist deshalb so schwierig, weil an fast allen Erbkrankheiten mehrere Gene beteiligt sind (Genwirkketten).

Eine komplett fertige Version des menschlichen Genoms ist jedoch kaum möglich, da z.B. zwei Menschen sich im Genom um ca. 0,1 Prozent unterscheiden.

**Kritische Betrachtung:**

So vorteilhaft eine Kartierung und eine Behandlung von Erbkrankheiten ist, so negativ stellt sich für Individuen die theoretische Möglichkeit dar, Arbeitnehmer oder Kunden von Kranken- und Lebensversicherungen, durch Analyse ihres Genoms zu diskriminieren (genetisches Screening). Im Falle von möglichen Erbkrankheiten (Prädispositionen), würde Ihnen ein Arbeitsplatz oder ein Versicherungsabschluss verwehrt bleiben.

Sogenannte Genchips können bereits heute defekte Varianten der 25000 Gene des Genoms entdecken.

**Zusatzinformationen:**

<https://www.dhgp.de/deutsch/index.html>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Humangenomprojekt>

<https://www.gutenberg.org/browse/authors/h#a856>

## Freiarbeit

### **Aufgaben:**

1. Informiere Dich über das Humangenomprojekt. Welche Ziele hatte es?
2. Sammle Informationen zur Erbkrankheit „Mukoviszidose“ (engl. cystic fibrosis). Beginne bei den ausliegenden Kopien und suche dann im Buch und im Internet (z.B. Wikipedia (deutsche und englische sowie <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).
3. Erkläre so genau wie möglich, welche genetischen Ursachen für diese Krankheit verantwortlich sind.
4. Wie sieht eine mögliche Therapie für die Erbkrankheit Mukoviszidose aus?
5. Erstelle eine Übersicht über die verschiedenen Untersuchungsverfahren und deren Ziele:
  - a) Pränatale Diagnostik
  - b) Die Fruchtwasseruntersuchung
  - c) Chorionzottenbiopsie
  - d) Nabelschnurpunktion
  - e) und andere...Abschließend bewerte die Verfahren.
6. Welche weiteren Erbkrankheiten sind schon während der Schwangerschaft diagnostizierbar?
7. Welche Vorteile können solche Gentests haben?
8. Kann eine Genanalyse auch negative Folgen haben? Betrachte einmal aus der Sichtweise des Betroffenen, seiner Familie, des Arztes usw...
9. Bewerte die Aussage: „Der Mensch ist mehr als die Summe seiner Gene!“

### **Kritische Diskussion:**

Welche Vor- und Nachteile hat die angewandte Kombination aus bekanntem menschlichem Erbgut (durch das Humangenomprojekt) und genetischen Untersuchungsmethoden für Menschen?

## **PID**

Der Begriff „Präimplantationsdiagnostik“ (=PID) fasst cytologische und genetische Untersuchungen zusammen, welche Erbkrankheiten und Chromosomenauffälligkeiten diagnostizieren können.

Sie wird in der Regel an Embryonen durchgeführt, welche durch künstliche Befruchtung im Labor entstehen (=in vitro). Nach der Untersuchung kann der Embryo in die Gebärmutter eingepflanzt werden.

Zur Untersuchung kann der embryonalen Zellkultur (4- bis 8-Zell-Stadium) nach dem dritten Tag eine Zelle entnommen werden. Diese Zelle kann als Gewebekultur weitervermehrt werden, bzw. kann auch das Genom direkt untersucht werden.

Neben den Chromosomenaberrationen (FisH-Test) können auch einzelnen Gene durch Sequenzierung untersucht werden (vor allem, wenn in der Familie bereits Erbkrankheiten aufgetreten sind).

Die rechtliche Lage in der EU ist uneinheitlich. In Deutschland ist die Präimplantationsdiagnostik verboten. Kritiker befürchten, dass die PID als Hilfsmittel zur genetischen Embryonenselektion verwendet wird.

### **Zusatzinformationen:**

<https://de.wikipedia.org/wiki/Präimplantationsdiagnostik>

## **Genetische Beratung, Diagnostik und Risikoabschätzung**

In der Bundesrepublik Deutschland werden pro Jahr ca. 600.000 Menschen zur Welt, davon haben ca. 35.000 erbliche körperliche oder geistige Fehler.

=> Ca. 2-3% aller Neugeborenen leiden entweder an einer Erbkrankheit, Gehirnschäden oder anderen Fehlbildungen oder Behinderungen. Solche Fehlbildungen führen mitunter zu Fehlgeburten.

Ursache sind genetische Defekte, wie Erbkrankheiten, Mutationen des Erbgutes, aber auch Infektionen der Mutter (z.B. durch Röteln), Alkohol, Nikotin, Medikamente oder anderer Drogengenuss während der Schwangerschaft, Blutgruppenunverträglichkeiten sowie weitere Umwelteinflüsse

### **Sinn der Diagnose:**

- Stammbaumanalyse => Risikoabschätzung
- Indikation für Abtreibung
- Behandlung der Neugeborenen (Stoffwechselkrankheiten, Bluterkrankheit, PKU)

Untersuchungen während der Schwangerschaft können erste Indizien auf zu mögliche Komplikationen geben. Auch eine Analyse der eigenen Familienstammbäume im Hinblick auf Erbkrankheiten kann helfen. Weiterhin gibt es noch Fruchtwasseruntersuchungen, welche nicht ganz risikofrei für Mutter und Kind sind.

Es besteht auch die Möglichkeit einer freiwilligen genetischen Beratung.

### **Sie eignet sich besonders für:**

- Paare, in denen ein Partner oder schon geborene Kinder ein Erbleiden haben oder in deren Familien bereits Erbleiden auftraten
- Partner, die verwandte Familienlinien haben.
- Partner, welche hoher Strahlung oder anderen mutagenen Substanzen ausgesetzt waren. Dazu gehören auch Menschen, welche unter Alkoholsucht oder Nikotinsucht leiden/ litten. Beide Substanzen schädigen das Erbgut - Von einer Zigarette gehen ca. 30 000 DNA-Veränderungen aus!
- Frauen, welche während der Schwangerschaft unter Viruskrankheiten litten (besonders Röteln - das Rötelnvirus ist so klein, dass es die Plazenta durchdringt und so das Kind im Mutterleib infiziert, was zu Fehlbildungen führen kann)
- Frauen, die bereits Fehlgeburten hatten oder älter als 35 Jahre sind.

### **Ziele der Beratung und Untersuchungen sind:**

- a) Klarheit gewinnen
- b) frühzeitig, die bestmögliche Behandlung einzuleiten
- c) über weitere Risiken aufzuklären (sind weitere Schwangerschaften empfehlenswert?)

## Medizinische Untersuchungsmethoden von Schwangeren

### **a) Pränatale Diagnostik (mehrere Methoden):**

- Ultraschalluntersuchung: Die Reflektion der Ultraschallwellen zeigt z.B. Wachstums- und Entwicklungsstörungen, Herzfehler, einen offenen Rücken, Sechsfingrigkeit, Spaltlippen und Spalthände, Wasserkopf, evtl. Tumore oder Cysten sowie Nierenfehlbildungen.
- Blutuntersuchung: Im Blut der Mutter kann ab dem dritten Monat das Kind-Enzym Alpha-Fetoprotein nachgewiesen werden. Es ist ein Indiz für eine Wirbelsäulenerkrankung des Kindes.
- Keimzellenentnahme, Befruchtung und anschließende genetische Untersuchung => Einnistung in die Gebärmutter - in Deutschland verboten. Ermöglicht genaueste Aussagen zu möglichen Erbkrankheiten.

### **b) Die Fruchtwasseruntersuchung:**

Um den 4. Monat kann der Mutter Fruchtwasser entnommen werden. Mithilfe einer Spritze (Kanüle) wird Fruchtwasser durch die Bauchdecke, Gebärmutter und die durch die Fruchtblase hindurch abgesaugt. Die Fruchtblase schließt sich sofort wieder. Das Fruchtwasser enthält Körperzellen des Fetus, so dass eine genetische Untersuchung des Erbgutes (u.a. durch PCR) erfolgen kann.

Im Fruchtwasser selbst können Eiweiße der Stoffwechselkrankheiten PKU erkannt werden. Die Zellen hingegen werden in einer Gewebekultur 2 Wochen lang vervielfältigt. Einige Zellen werden dann mit dem Gift der Herbstzeitlosen, dem Colchizin in der Metaphase gestoppt und die Chromosomen dann angefärbt und fixiert. In dem so gewonnenen Karyogramm kann man Krankheiten wie Trisomien, Deletion am Chromosom Nr. 5 (=Katzenschreisyndrom) erkennen.

Abschließend kann eine genetische Analyse erfolgen, welche dann über 100 weitere Krankheiten diagnostizieren kann (u.a. Mucoviscidose).

Vorsicht! Die Zahl der Fehlgeburten kann durch eine Fruchtwasseruntersuchung zunehmen (ca. 1 %).

### **c) Chorionzottenbiopsie**

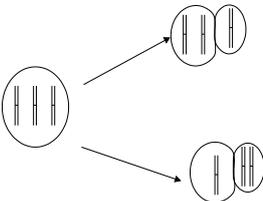
Schon in der 9. – 12. Schwangerschaftswoche können durch die Vagina von der äußeren Embryonalhülle Chorionzotten abgesaugt werden. Sie eignen sich ebenfalls gut zur genetischen Untersuchung. Allerdings ist das Risiko eines Abortes ca. doppelt so hoch, wie bei der üblichen Fruchtwasseruntersuchung.

### **d) Nabelschnurpunktion:**

Diese Methode erlaubt ebenfalls die Gewinnung von embryonalen Zellen. Sie wird ca. ab dem 5. Monat durchgeführt. Das Risiko entspricht dem der Fruchtwasseruntersuchung.

**Wiederholungsaufgaben 8.12 - 8.16**

1. Erläutere und Definiere die folgenden Begriffe: Polyploidie, Allel, Monosomie, Triploidie.
  2. Wie kann eine Trisomie entstehen, was versteht man darunter? Zeige dazu anhand einer eigenen Skizze, wie ausgehend von einer Oozyte (diploider Chromosomensatz) durch einen Fehler in der 1. oder 2. RT eine Zygote mit Trisomie entstehen kann.
  3. Welche Verteilung der Gonosomen in den Spermien hat eine Nondisjunktion der Urkeimzellen in R! bzw. Ä! zur Folge?
  4. Menschen mit Down-Syndrom können in der Regel geschlechtsreif werden und Kinder bekommen. Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit für gesunde bzw. kranke Kinder bei
    - a) einem trisomalem Partner (also 50% gesund)
    - b) zwei trisomalen Partnern (also 33% gesund)
  5. Welche Erklärung gibt es für einen Fetus mit dem Genotyp: 66, XXY, wenn er von zwei normalen Eltern gezeugt wurde.
 

Frauen: 22, X	Männer: 44, XY
Frauen: 44, XX	Männer: 22, Y
- 
6. Aus welcher Überlegung geht hervor, dass auf dem Y-Chromosom keine lebenswichtigen Gene sitzen können.
  7. Bei Frauen ist in jeder Zelle nur ein X-Chromosom aktiviert. Welches der beiden X-Chromosomen der Zelle aktiviert ist völlig zufällig. Wie kann man die Tatsache deuten, dass manche Krankheiten, deren Ursache auf dem X-Chromosom lokalisiert sind (wie z.B. die rot-grün Sehschwäche) beim Mann deutlich, bei Frauen nicht manifestiert werden, obwohl auch bei Frauen immer nur eines der X-Chromosomen inaktiviert ist?
  8. Welche Abläufe sind nacheinander für die Genexpression notwendig? Stellen diese dar und gehe genau auf die Funktion der einzelnen DNA und RNA ein. Welche Funktion hat dabei das Ribosom?
  9. Stelle die beiden Theorien zur Elongation (2-Stellen Hypothese bzw. 3-Stellen Hypothese) einander gegenüber
  10. Bakterien und Bakteriophagen sind wichtige Untersuchungsgegenstände und auch „Werkzeuge“ der Gentechniker. Sie wurden in der Vergangenheit bestens analysiert und auch zum Teil gentechnisch verändert. Von ihren „Wildtypen“ lassen sich durch entsprechende Behandlung, zu Beispiel mit Bestrahlung durch UV-Licht oder leicht radioaktiver Strahlung leicht Mutanten erzeugen. Zwei dieser Mutanten wurden mit dem natürlich vorkommenden „Wildtyp“ verglichen: Basensequenz der codogenen Stränge:
 

**...(5') AAA CGC ATT AAG TGA TGG ACT CTT (3')... beim Wildtyp;**  
**...(5') GAA ACG CAT TAA GTG ATG GAC CTT (3')... bei der Mutante 1**  
**...(5') AAA CGC CAT TAA GTG ATG GAC CTT (3')... bei der Mutante 2**

    - a) Bilden Sie aus der Nukleotidsequenz des Wildtyps die entsprechende Aminosäuresequenz.
    - b) Bestimme die Art der vorliegenden Mutationen der beiden Mutanten und analysiere mögliche Folgen
    - c) Was ist ein Minimalnährboden. Erkläre!
    - d) Bei einem Wachstumsversuch auf Minimalnährböden fand man heraus, dass Mutante 1 dort nicht überleben kann. Mutante 2 hingegen kann wachsen und ist voll lebensfähig. Welche Schlüsse kann man daraus ziehen? Nenne mögliche Gründe.
  11. Welche Auswirkungen hat eine Mutation des Regulatorgens des Tryptophan-Operons?
  12. In der Biologie unterscheidet man zwischen Steuerung und Regelung. Kennst Du die Unterschiede? Warum spricht man bei der Genregulation von Regulation und nicht von Steuerung?
  13. Warum werden die strukturellen E. coli Gene, die bei dem Lactose Metabolismus betroffen sind, als ein Operon bezeichnet?
    - a) die Gene haben die gleiche Funktion.
    - b) alle Gene werden durch einen Promoter reguliert.

c) die Gene liegen hintereinander auf dem gleichen Chromosom.

d) Keines der Gene ist grundsätzlich für den Lactoseabbau verzichtbar.

14. Die Regulation der Genexpression findet bei Escherichia coli z.B. beim lac-Operon und dem his-Operon statt (Gene zum Lactose-Abbau bzw. zur Histidinsynthese).
15. Beschreibe, wie man auf das Operon aufmerksam wurde und nenne die beiden Namen der beteiligten Wissenschaftler.
16. Durch gezielte UV-Strahlung können Mutationen ausgelöst werden, welche die Deletion jeweils eines der regulatorischen Elemente (lac-Regulatorgen, lac-Promotor, his-Regulatorgen, his-Promotor) zur Folge hat. Begründe, welche Effekte dies auf die Bildung der Strukturgene des lac-Operons bzw. his-Operons bei der jeweiligen Anwesenheit und Abwesenheit von Lactose bzw. Histidin hätte.
17. Es gibt Bakterienstämme von E. Coli, welche trotz Anwesenheit von Lactose die Strukturgene des lac-Operons nicht exprimiert! Es wird folglich kein einziges abbauendes Enzym gebildet. Um die Hintergründe besser zu verstehen, veränderten Wissenschaftler ein solches E-Coli Bakterium derart, dass zum (eigenen) mutierten Erbgut, durch Konjugation intaktes E-Coli-Erbgut eines zweiten Bakterium zugefügt wurde. Es entstand ein sogenanntes partiell diploides Bakterium mit zwei Bakterienchromosomen (also mit Bakterienchromosom des Mutantenstamms und Bakterienchromosom mit intaktem lac-Operon (einschließlich Regulatorgen). Auch dieses Bakterium war nicht in der Lage, Lactose abzubauen!  
Erkläre mithilfe dieser Informationen den Wirkungsmechanismus der Mutation.
18. Was ist eine „stumme Mutation“?
19. Erstelle eine graphische Übersicht über alle Mutationstypen.
20. Welche Typen von Genmutationen kennst Du? Nenne sie und auch die möglichen Auslöser.
21. Welche Folgen können bei einer Genmutation generell auftreten?
22. Die mutagene Substanz Bromuracil ersetzt in der DNA Thymin und paart sich komplementär mit Adenin. In seltenen Fällen paart es mit Guanin. Zeichnen Sie einen Beispiel DNA-Strang mit Austausch und den Folgen im Verlauf mehrerer Replikationen.
23. „Eine Mutation, welche das Fehlen von 3 Basenpaaren zur Folge hat, kann ohne Folgen für das entstehende Protein bleiben“. Welche Voraussetzungen müssen erfüllt sein, damit diese Aussage stimmt?
24. Zwei Konkurrenten der autosomal-rezessiv übertragenen Erbkrankheit „Albinismus“ planen Nachwuchs. Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass von zwei heterozygoten Eltern das zukünftige Kind ein Albino ist? (Wie kann man dies am Stammbaum beweisen?)