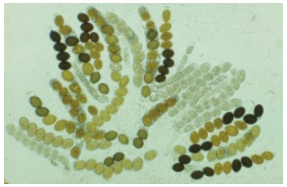
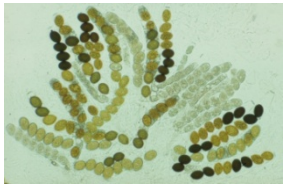
Vorlesung: Genetik & Molekularbiologie



Prof. Dr. Heinz D. Osiewacz

Gliederung

i. Fortpflanzung und Vererbung
ii. Mitose und Meiose
iii. Mendel‘sche Erbgänge: chromosomale Vererbung
iv. Anwendung der Mendel‘schen Gesetze, Ausnahmen
v. Genetische Kartierungen bei Eukaryonten
vi. Genetische Kartierungen bei Prokaryonten
vii. Geschlechtsbestimmung
viii. Chromosomenmutationen
ix. Extrachromosomale Vererbung

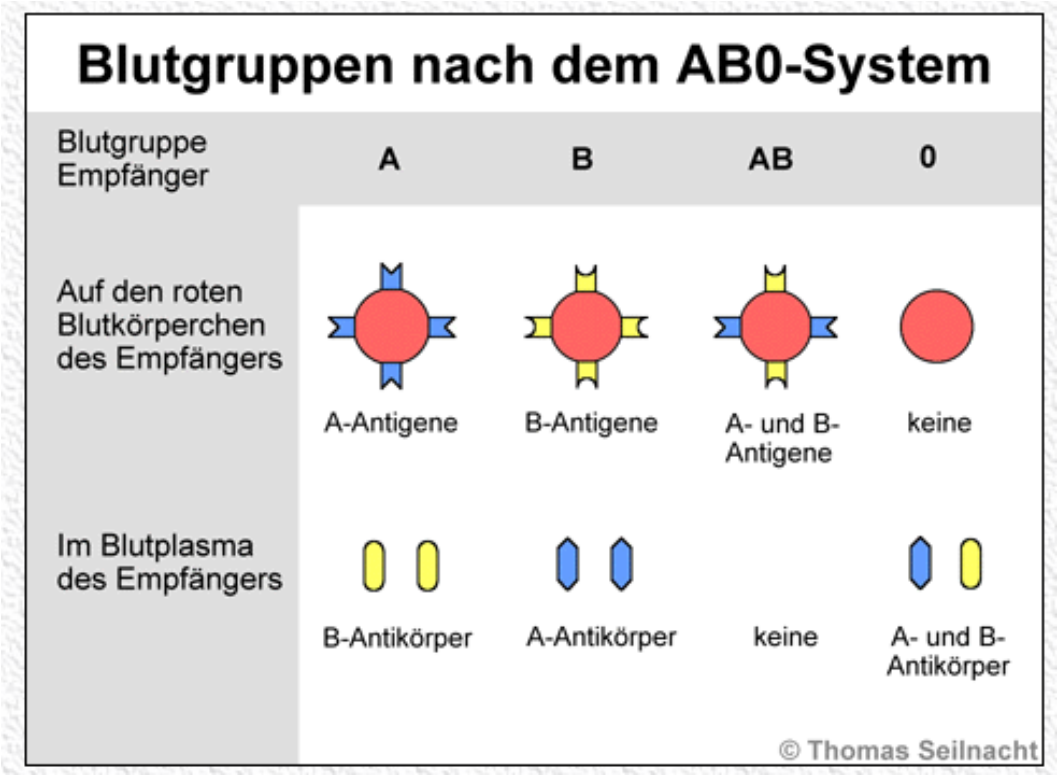


Rückblick: letzte Vorlesung

1. Methoden der Auswertung genetischer Experimente: Statistische Verfahren: der Chi^2-Test; Stammbaumanalyse beim Menschen
2. Unvollständige Dominanz
3. Kodominanz
4. Multiple Allele (z.B. ABO System der Blutgruppenvererbung)
5. Letale Allele

Blutgruppen beim Menschen: das ABO System (Wdh)
Karl Landsteiner, Nobelpreis 1930

- Die Blutgruppe ist die Beschreibung der individuellen Zusammensetzung der Glykolipide und Proteine auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und anderen Zellen
- Die Glykolipide wirken als Antigene
- Das Immunsystem bildet Antikörper gegen fremde Antigene
- Mischt man Blut verschiedener Blutgruppen kommt es zu AGGLUTINATION (Verklumpung)



Genotyp	Antigen	Phänotyp
$I^A I^A$	A	Blutgruppe A
$I^A I^0$	A	Blutgruppe A
$I^B I^B$	B	Blutgruppe B
$I^B I^0$	B	Blutgruppe B
$I^A I^B$	A & B	Blutgruppe AB
$I^0 I^0$	keines von beiden	Blutgruppe 0

I: für Isoagglutinogen (Antigen)

I^A und I^B: dominant zu I^0
I^A und I^B: untereinander kodominant

Zwei Genpaare bestimmen EIN Merkmal (ABO Blutgruppensystem) (Wdh)

$I^A I^B$ Hh x $I^A I^B$ Hh

Berücksichtigung beider Blutgruppen

$I^A I^B$ x $I^A I^B$

Genotypen	Phänotypen
$I^A I^A$	1/4 Typ A
$I^A I^B$	2/4 Typ AB
$I^B I^A$	
$I^B I^B$	1/4 Typ B

Berücksichtigung der H-Substanz

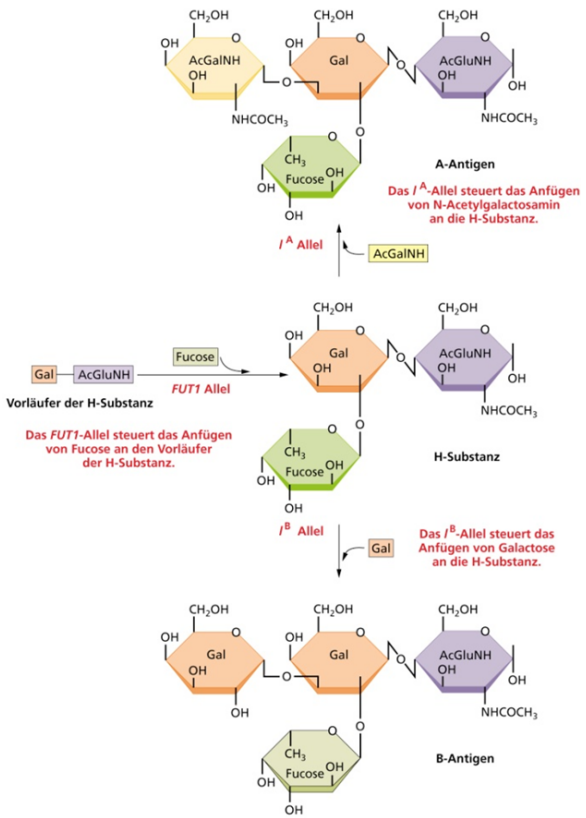
Hh x Hh

Genotypen	Phänotypen
HH	3/4 bilden die H-Substanz
Hh	
hH	
hh	1/4 bilden die H-Substanz nicht

Berücksichtigung beider Genpaare zusammen

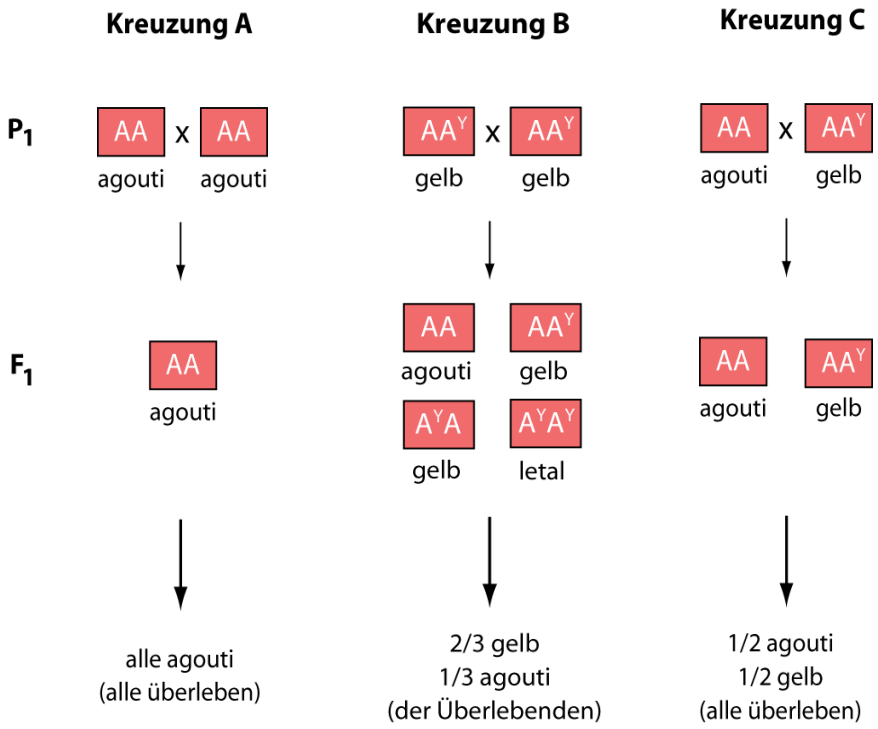
von allen Nachkommen	von allen Nachkommen	endgültige Wahrscheinlichkeiten
1/4 Typ A	3/4 bilden die H-Substanz	3/16 Typ A
	1/4 bilden die H-Substanz nicht	1/16 Typ 0
2/4 Typ AB	3/4 bilden die H-Substanz	6/16 Typ AB
	1/4 bilden die H-Substanz nicht	2/16 Typ 0
1/4 Typ B	3/4 bilden die H-Substanz	3/16 Typ B
	1/4 bilden die H-Substanz nicht	1/16 Typ 0

endgültiges phänotypisches Verhältnis = 3/16 A : 6/16 AB : 3/16 B : 4/16 0

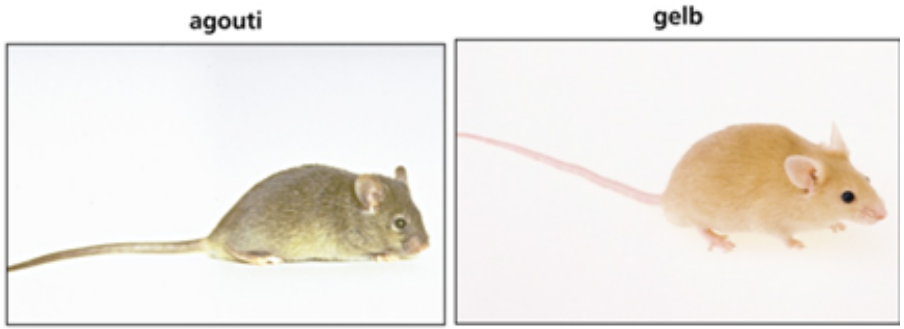


Epistasie: Nicht reziproke Wechselwirkung zwischen Genen, bei der ein Gen auf die Expression eines anderen Gens einwirkt oder sie verhindert.
Beispiel: *hh* verhindert die Ausprägung von *A* und *B*. (*hh* ist epistatisch über I^A und I^B): Folge: rote Blutkörperchen tragen kein Antigen > Blutgruppe 0

Letale Allele (Wdh)



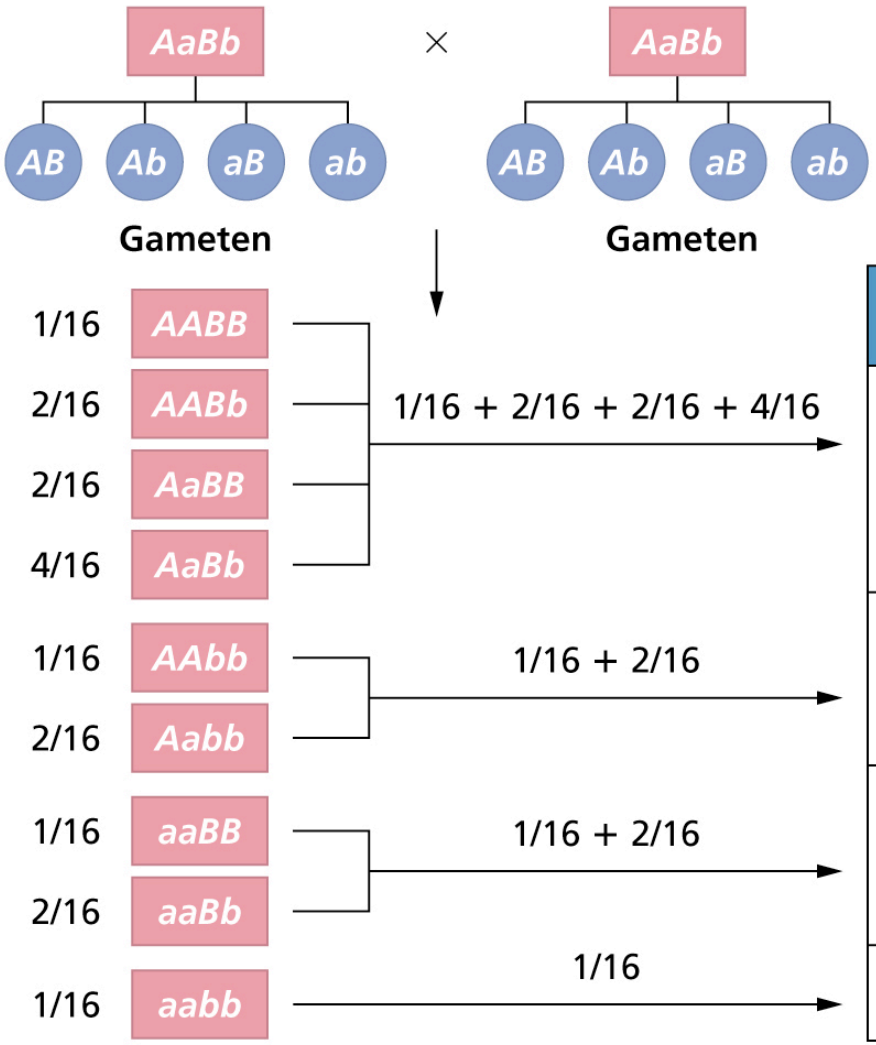
Kreuzungen			
(A) agouti × agouti	→	alle agouti
(B) gelb × gelb	→	2/3 gelb; 1/3 agouti
(C) agouti × gelb	→	1/2 gelb; 1/2 agouti



A^Y dominant über A bezüglich der Fellfarbe

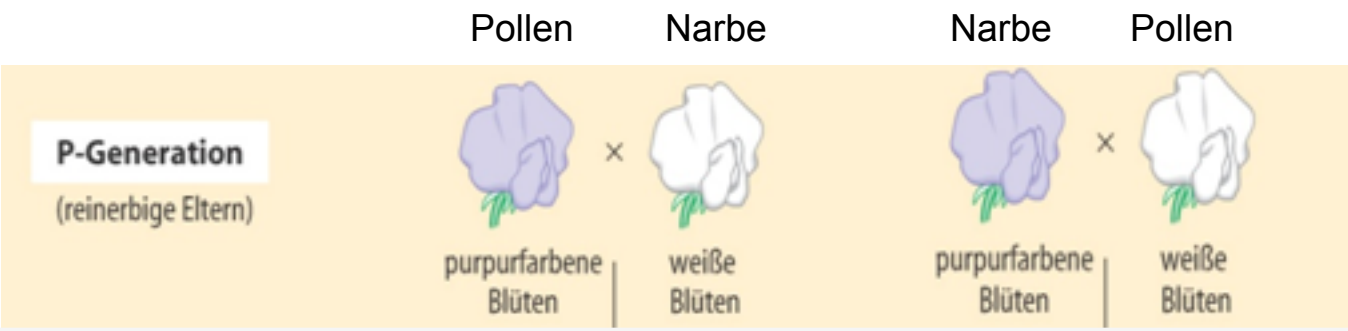
A^Y ist rezessiv bezüglich der Embryonalentwicklung: Eine Kopie von A reicht aus, um die korrekte Embryonalentwicklung zu durchlaufen. Erst der homozygote Zustand A^YA^Y ist embryonal letal> A^Y verhält sich **rezessiv letal**

Abweichungen vom F_2-Zahlenverhältnis der Dihybridkreuzung (Wdh)

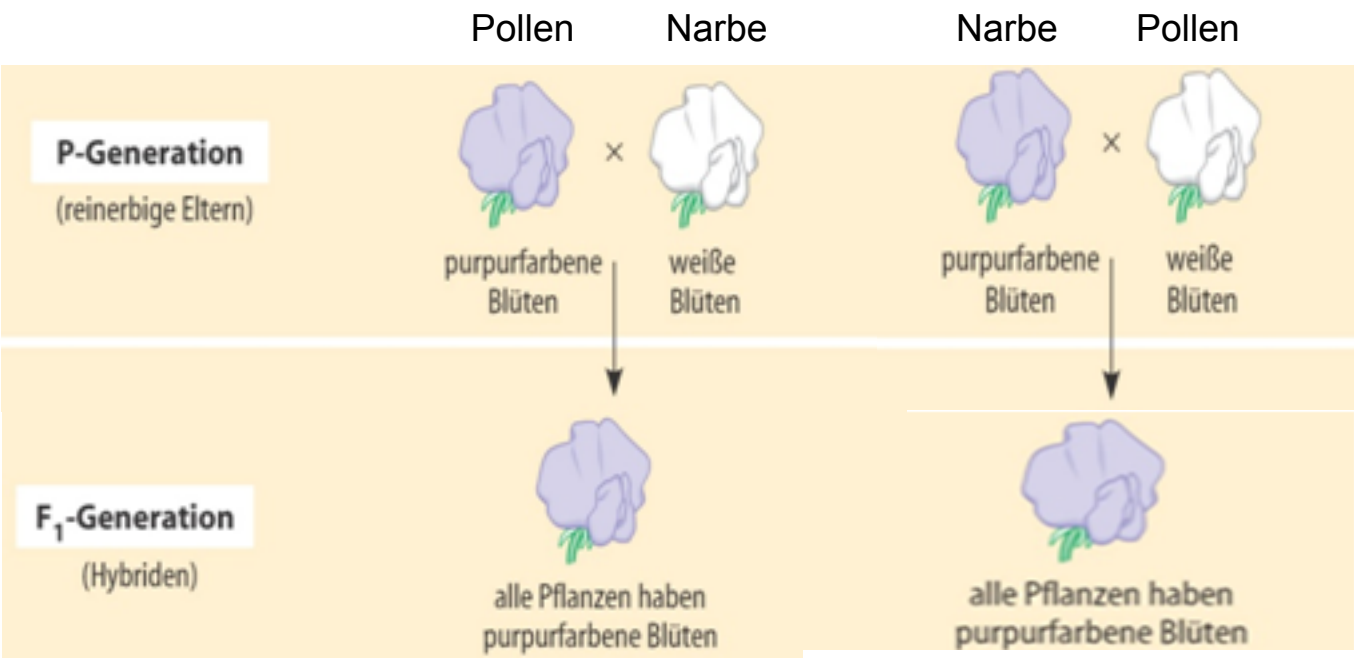


Dihybrid-verhältnis	modifizierte Verhältnisse				
9/16 *A – B –*	9/16	12/16	9/16	9/16	15/16
3/16 *A – bb*	3/16		7/16	6/16	
3/16 *aaB –*	4/16	3/16			
1/16 *aabb*		1/16		1/16	1/16

Reziproke Kreuzung

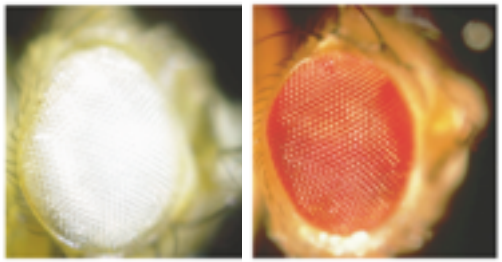


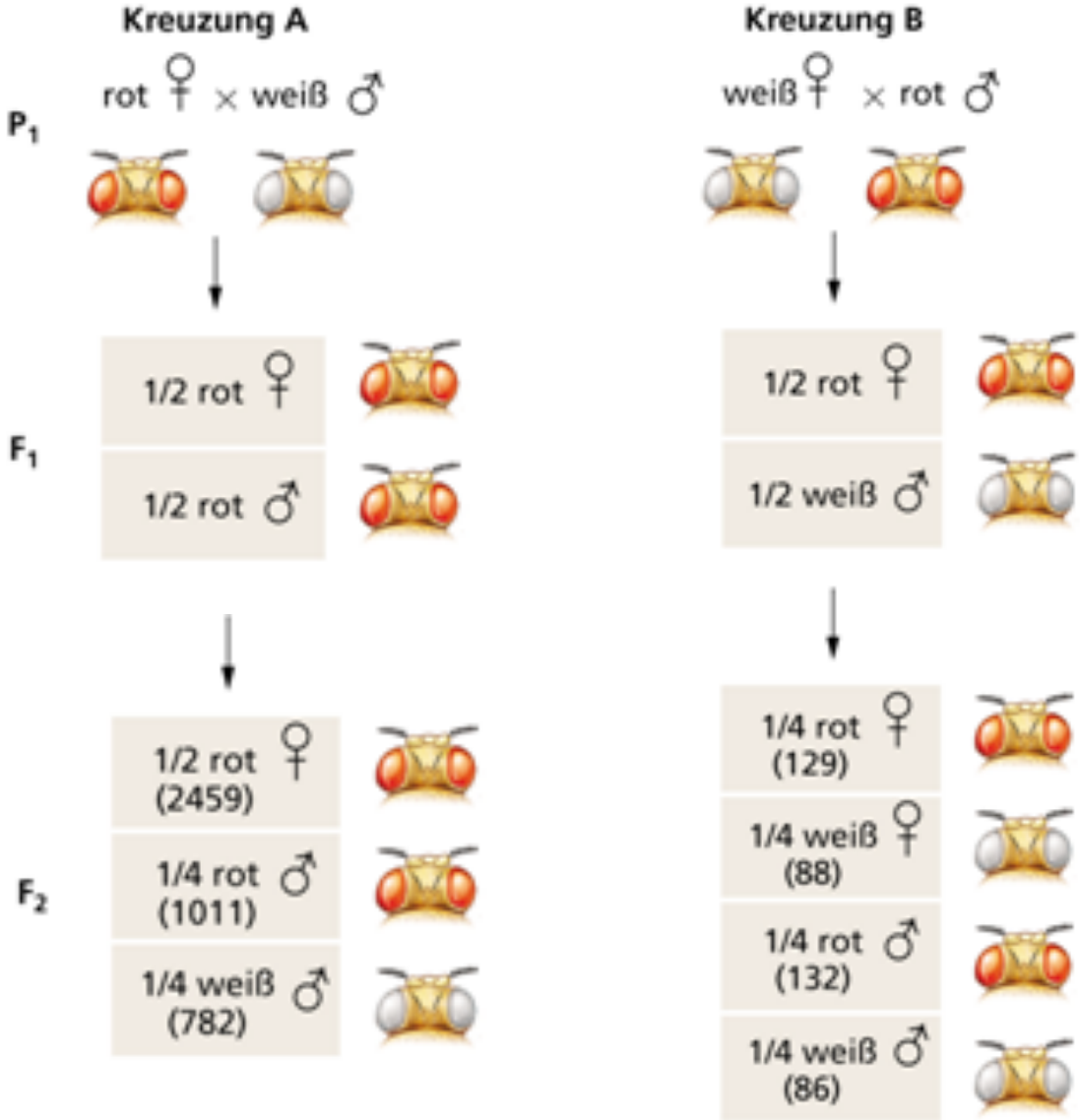
Reziproke Kreuzung



KEINE Unterschiede bei reziproken Kreuzungen

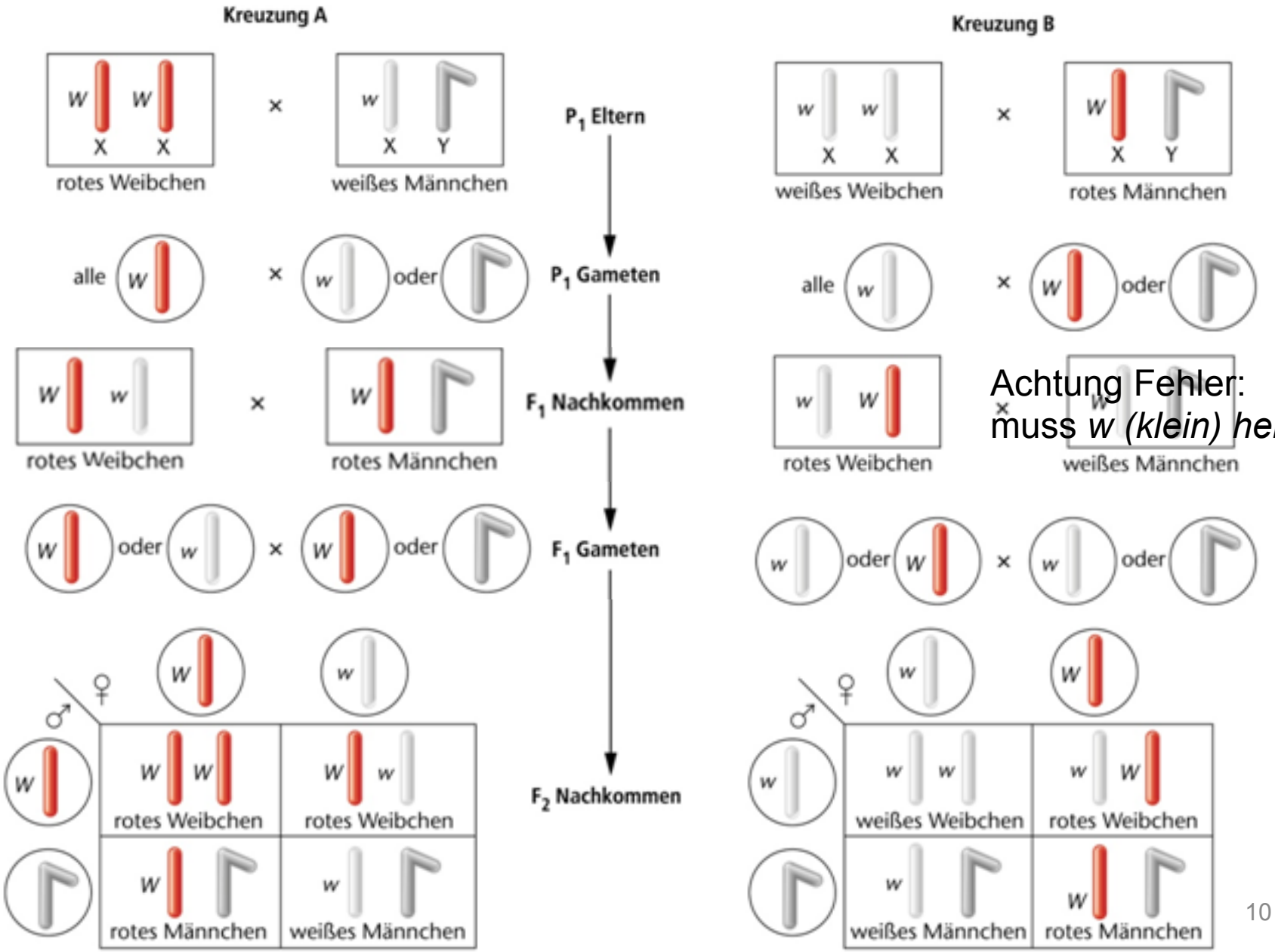
Vererbung der Augenfarbe bei *Drosophila melanogaster*





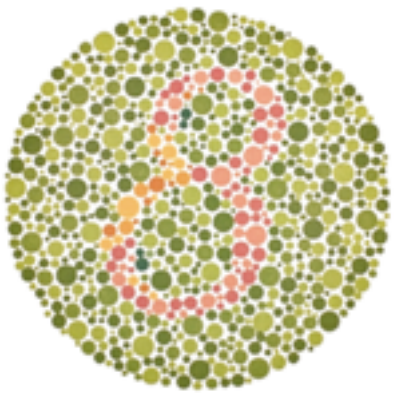
F_1: Reziprokenunterschiede, Aufspaltung wenn P_1 Weibchen weiße Augen hatten
F_2: bei reziproken Kreuzungen> unterschiedliche Aufspaltungen

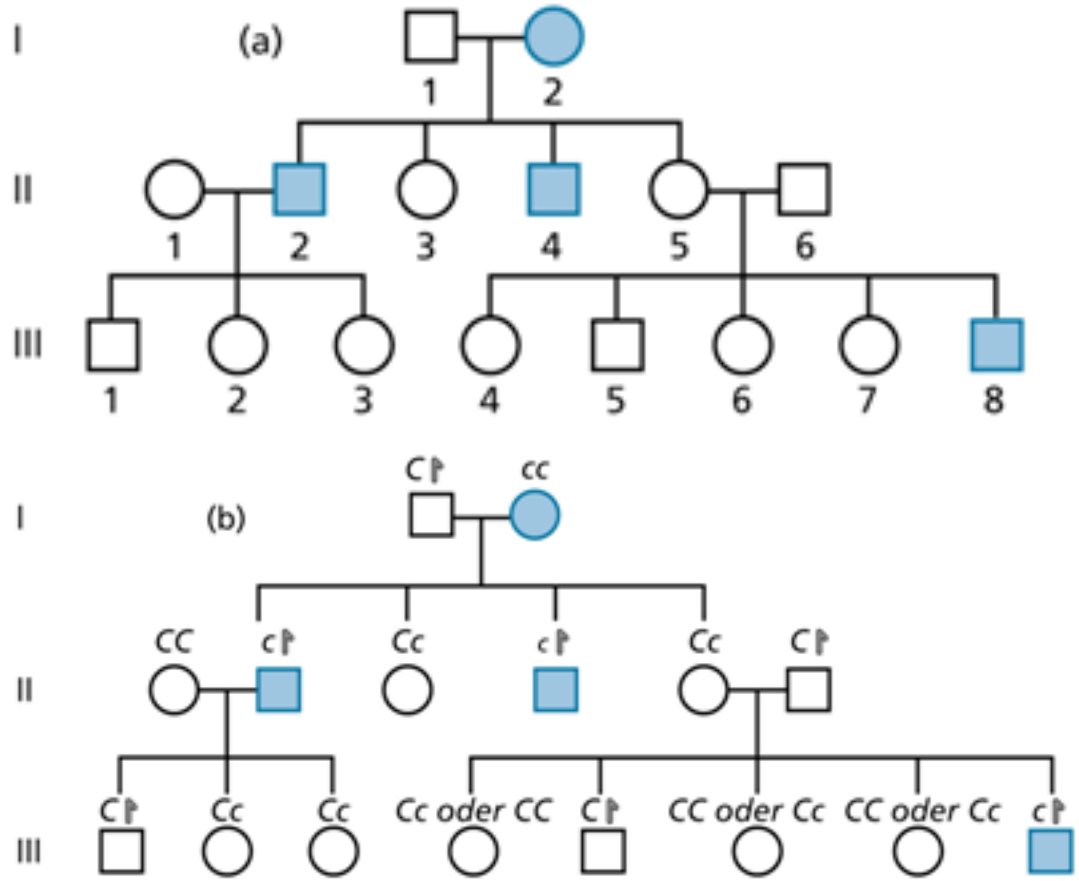
X-Chromosomen gekoppelte Vererbung



Achtung Fehler:
muss *w (klein) heißen*

Vererbung der Farbenblindheit





Symbole
c = Farbblindheit
C = normales Sehvermögen
♂ = Y-Chromosom

<u>Hinweise auf X-Chromomen gekoppelte Vererbung einer rezessiven Mutation beim Menschen:</u>

•Es gilt die **Überkreuzungsregel**: bei X-Kopplung geben homozygote Mütter an ALLE Söhne die phänotypischen Merkmale weiter (z.B. Farbenblindheit), die von rezessiven X-gekoppelten Genen gesteuert werden.

•**Außerdem:** Die betroffene (homozygote) Mutter gibt das mutierte Allel (z.B. Farbenblindheit) zwar an ihre Töchter weiter, diese prägen das Merkmal nicht aus, da sie eine dominantes (gesundes) Allel vom Vater erhalten.

X-Chromosomen gekoppelte Merkmale beim Menschen

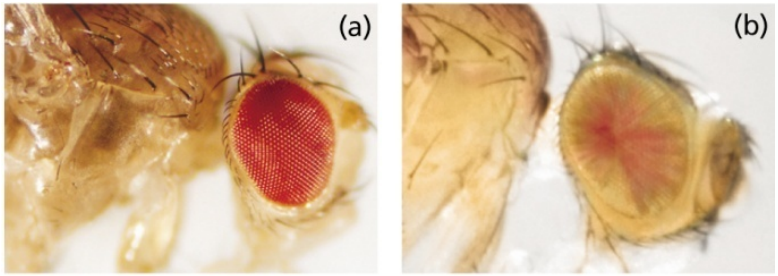
Medizinische Beschwerden	Merkmale
Farbblindheit, Deutantyp	Unempfindlichkeit für grünes Licht
Farbblindheit, Protantyp	Unempfindlichkeit für rotes Licht
Fabrys Krankheit	Mangel an Galactosidase A; Herz- und Nierenstörungen, früher Tod
G-6-PD-Mangel	Mangel an Glucose-6-Phosphatdehydrogenase; schwere anämische Reaktion nach Einnahme von Primaquinen in Medikamenten und bestimmten Lebensmitteln, darunter Bohnen (fava)
Hämophilie A	klassische Form des Blutgerinnungsdefizits; Fehlen des Gerinnungsfaktors VIII
Hämophilie B	Christmas-Krankheit; Fehlen des Gerinnungsfaktors IX
Hunter-Syndrom	Erkrankung der Mucopolysaccharidspeicherung, die auf einen Mangel des Enzyms Iduronatsulfatase zurückgeht; kleiner Wuchs, klauenähnliche Finger, grobe Gesichtszüge, langsamer geistiger Niedergang und Taubheit
Ichthyose	Mangel des Enzyms Steroidsulfatase; schuppige trockene Haut, besonders auf den Gliedmaßen
Lesch-Nyhan-Syndrom	Mangel des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT); führt zu geistiger und motorischer Retardierung, Selbstverstümmelung und frühem Tod
Muskelschwund	fortschreitende, lebensverkürzende Störung, die durch Muskelgewebeabbau und Muskelschwäche charakterisiert ist (Duchennetyp); geht manchmal einher mit geistiger Retardierung; Mangel an dem Protein Dystrophin

Geschlechtsbeeinflusste Merkmale

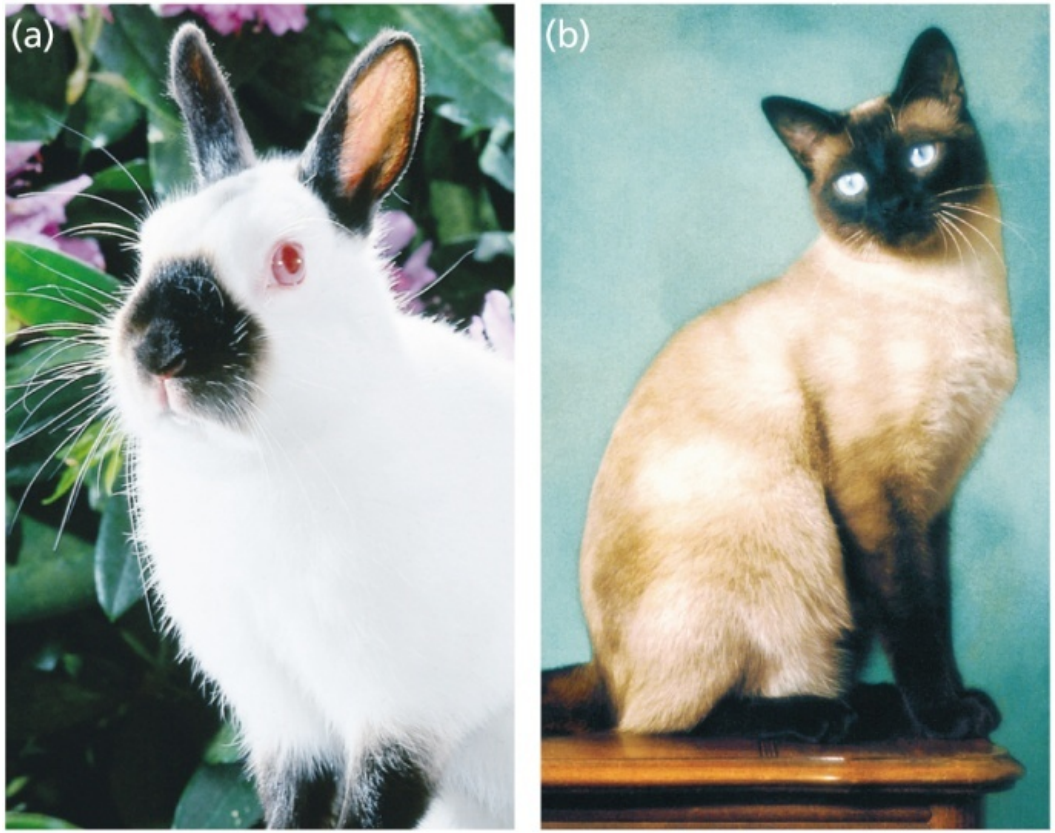
Genotyp	Phänotyp	
	weiblich	männlich
BB	kahlköpfig	kahlköpfig
Bb	nicht kahlköpfig	kahlköpfig
bb	nicht kahlköpfig	nicht kahlköpfig

Der Phänotyp hängt außer von der Allelausstattung eines spezifischen Gens (hier *B*) vom Hormonstatus ab

Positionseffekte/ Temperatureffekte

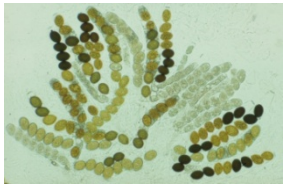


W^+/w > ziegelrote Augen von *Drosophila*, da eine W^+ Kopie ausreichend für Pigmentbildung.
Wird W^+ Allel in einen heterochromatischen Chromosomenbereich verlagert, erfolgt eine veränderte Expression des Allels und Pigmentbildung



Himalayahase und Siamkatze: Schwarze Farbflecken bedingt durch erhöhte Pigmentbildung in Körperbereichen niedrigerer Temperatur aufgrund des Einflusses der Temperatur auf die Enzymaktivität.

Vorlesung: Genetik & Molekularbiologie



Prof. Dr. Heinz D. Osiewacz

Gliederung

i. Fortpflanzung und Vererbung
ii. Mitose und Meiose
iii. Mendel‘sche Erbgänge: chromosomale Vererbung
iv. Anwendung der Mendel‘schen Gesetze, Ausnahmen
v. Genetische Kartierungen bei Eukaryonten
vi. Genetische Kartierungen bei Prokaryonten
vii. Geschlechtsbestimmung (1)
viii. Chromosomenmutationen
ix. Extrachromosomale Vererbung

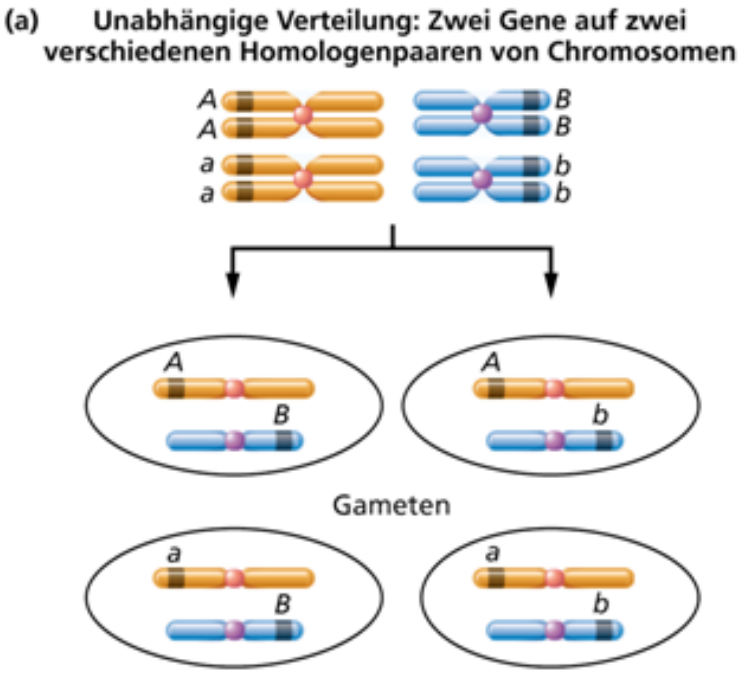
Analyse eines dihybriden Erbganges

3. Mendel'sches Gesetz: Die einzelnen Erbanlagen sind frei kombinierbar, d.h. sie werden unabhängig voneinander vererbt und bei der Keimzellenbildung neu kombiniert (Achtung: dies gilt nur bedingt!!!)

AaBb x *AaBb*

	AB	*Ab*	*aB*	*ab*
AB	*AABB*	*AABb*	*AaBB*	*AaBb*
Ab	*AAbB*	*AAbb*	*AabB*	*Aabb*
aB	*aABB*	*aABb*	*aaBB*	*aaBb*
ab	*aAbB*	*aAbb*	*aabB*	*aabb*

Aufspaltung, Phänotyp: 9:3:3:1



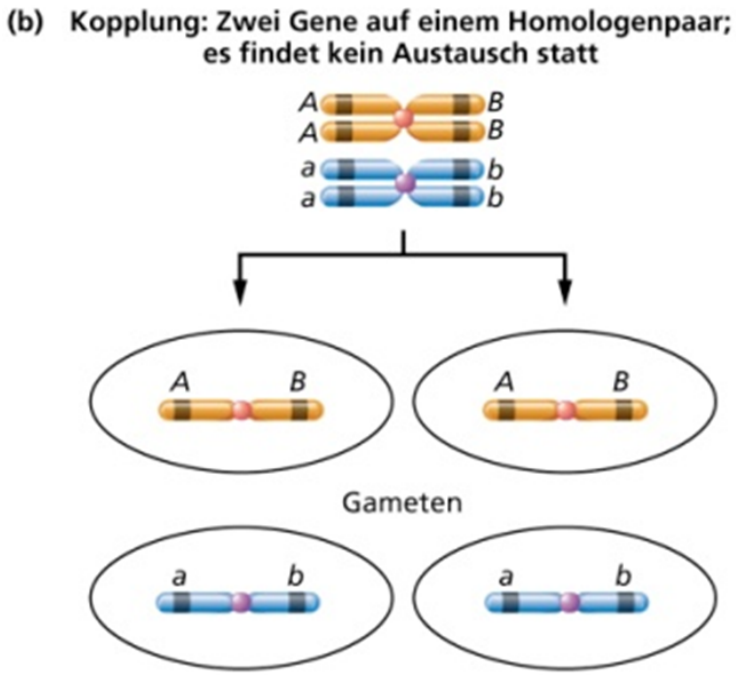
Analyse eines dihybriden Erbganges

3. Mendel'sches Gesetz: Die einzelnen Erbanlagen sind frei kombinierbar, d.h. sie werden unabhängig voneinander vererbt und bei der Keimzellenbildung neu kombiniert (Achtung: dies gilt nur bedingt!!!)

AaBb x *AaBb*

	AB	*Ab*	*aB*	*ab*
AB	*AABB*	*AABb*	*AaBB*	*AaBb*
Ab	*AAbB*	*AAbb*	*AabB*	*Aabb*
aB	*aABB*	*aABb*	*aaBB*	*aaBb*
ab	*aAbB*	*aAbb*	*aabB*	*aabb*

Aufspaltung, Phänotyp: 9:3:3:1



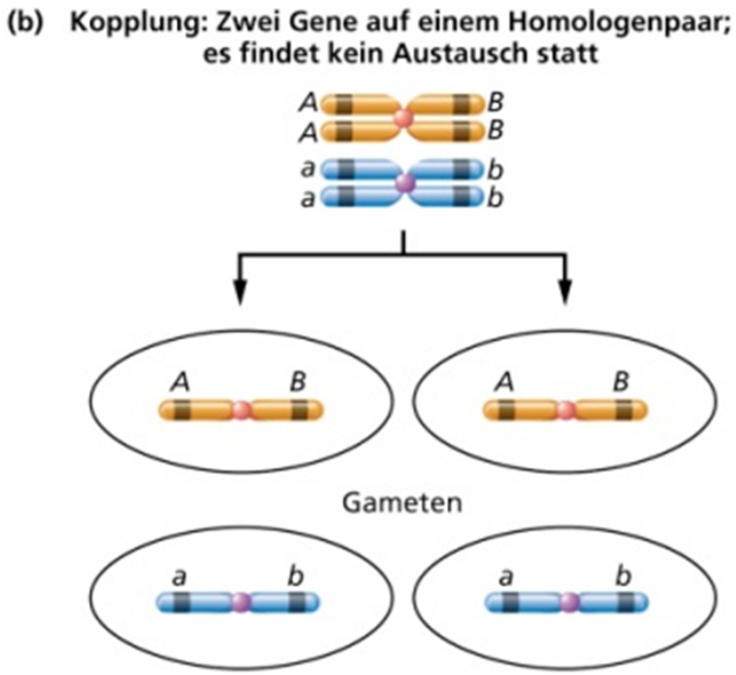
Analyse eines dihybriden Erbganges

3. Mendel'sches Gesetz: Die einzelnen Erbanlagen sind frei kombinierbar, d.h. sie werden unabhängig voneinander vererbt und bei der Keimzellenbildung neu kombiniert (Achtung: dies gilt nur bedingt!!!)

AaBb x *AaBb*

	AB			*ab*
AB	*AABB*			*AaBb*
ab	*aAbB*			*aabb*

Aufspaltung, Phänotyp: 3:1



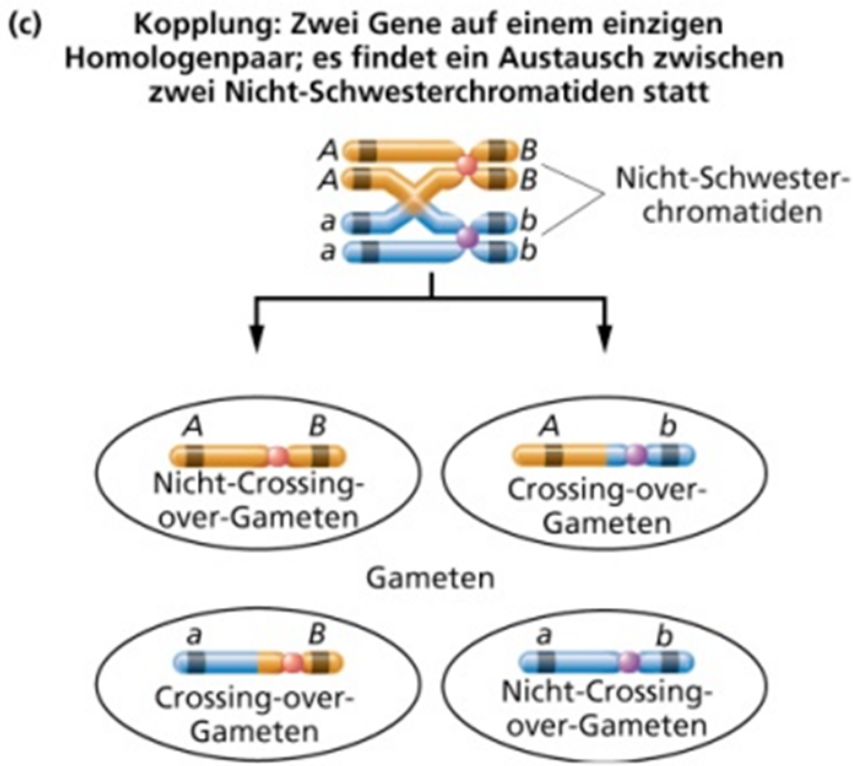
Analyse eines dihybriden Erbganges

3. Mendel'sches Gesetz: Die einzelnen Erbanlagen sind frei kombinierbar, d.h. sie werden unabhängig voneinander vererbt und bei der Keimzellenbildung neu kombiniert (Achtung: dies gilt nur bedingt!!!)

AaBb x *AaBb*

	AB	*Ab*	*aB*	*ab*
AB	*AABB*	*AABb*	*AaBB*	*AaBb*
Ab	*AAbB*	*AAbb*	*AabB*	*Aabb*
aB	*aABB*	*aABb*	*aaBB*	*aaBb*
ab	*aAbB*	*aAbb*	*aabB*	*aabb*

Aufspaltung, Phänotyp: 9:3:3:1



Wenn immer zwischen zwei Nicht-Schwesterchromatiden zwischen den Genen A und B ein crossing-over auftritt, entstehen alle vier möglichen Kombinationen von Gameten im Verhältnis 1:1:1:1 (wie bei Lokalisation der zwei Gene auf verschiedenen Chromosomen)

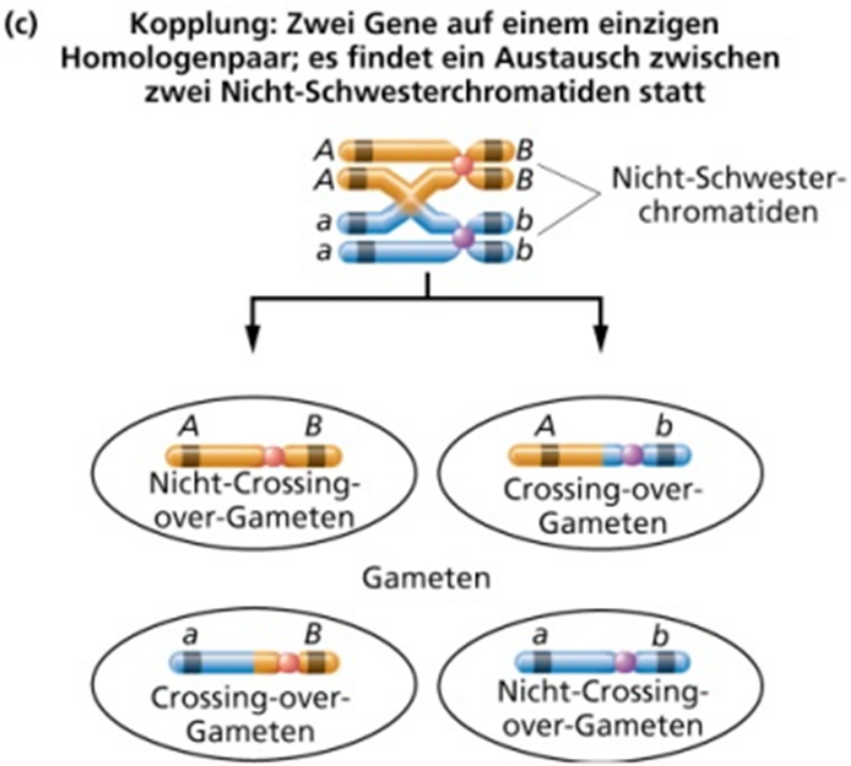
Analyse eines dihybriden Erbganges

3. Mendel'sches Gesetz: Die einzelnen Erbanlagen sind frei kombinierbar, d.h. sie werden unabhängig voneinander vererbt und bei der Keimzellenbildung neu kombiniert (Achtung: dies gilt nur bedingt!!!)

AaBb x *AaBb*

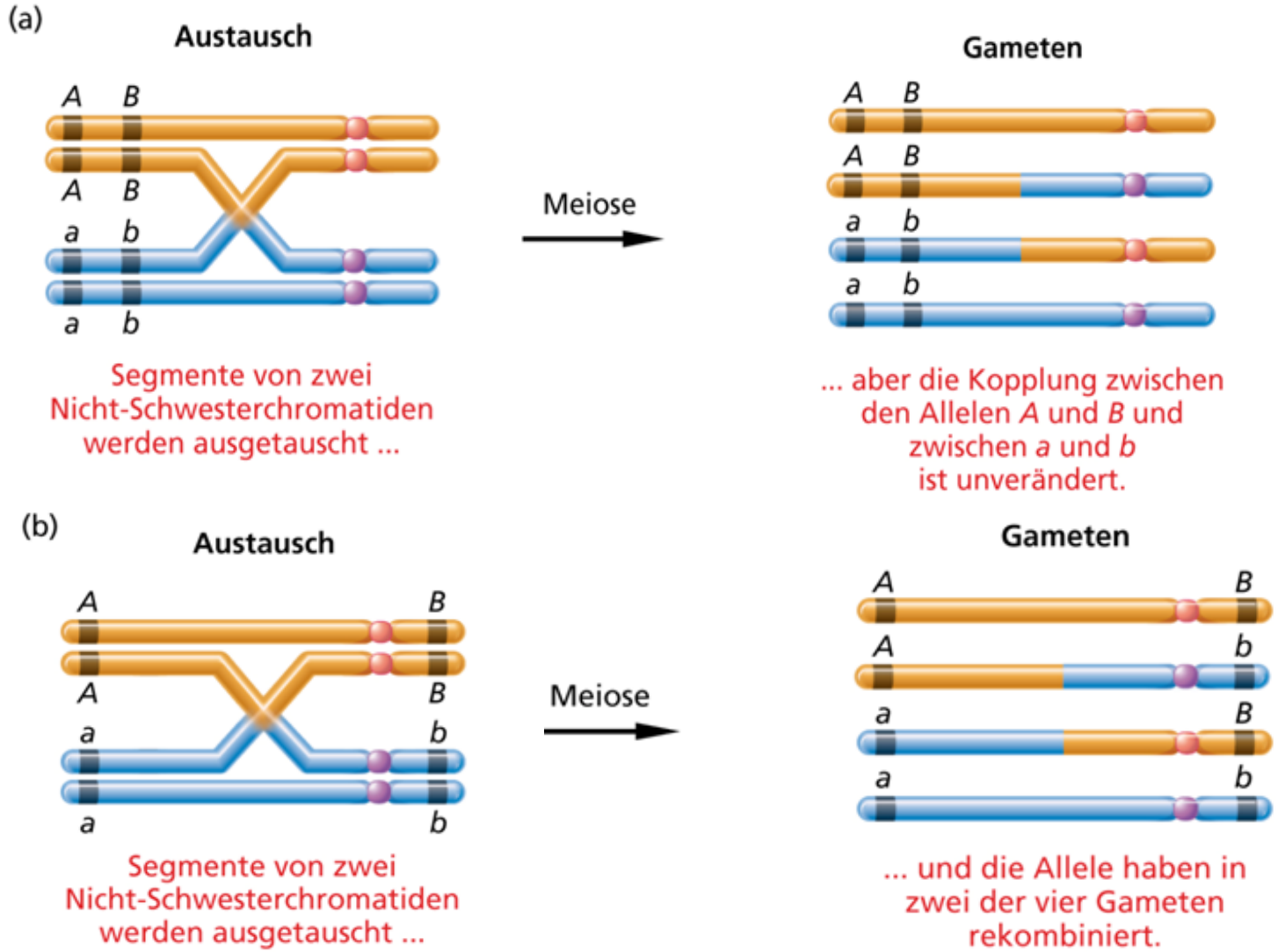
	AB	*(Ab)*	*(aB)*	*ab*
AB	*AABB*	*AABb*	*AaBB*	*AaBb*
(Ab)	*AAbB*	*AAbb*	*AabB*	*Aabb*
(aB)	*aABB*	*aABb*	*aaBB*	*aaBb*
ab	*aAbB*	*aAbb*	*aabB*	*aabb*

Aufspaltung, Phänotyp: [9:3:3:1 ???]



Tritt NICHT immer ein crossing-over zwischen zwei Tochterchromatiden zwischen Gen A und B auf, werden von 1:1:1:1 abweichende Gametenzahlen erhalten > Veränderung der Aufspaltung von 9:3:3:1

Crossing-over als Grundlage für genetische Kartierungen



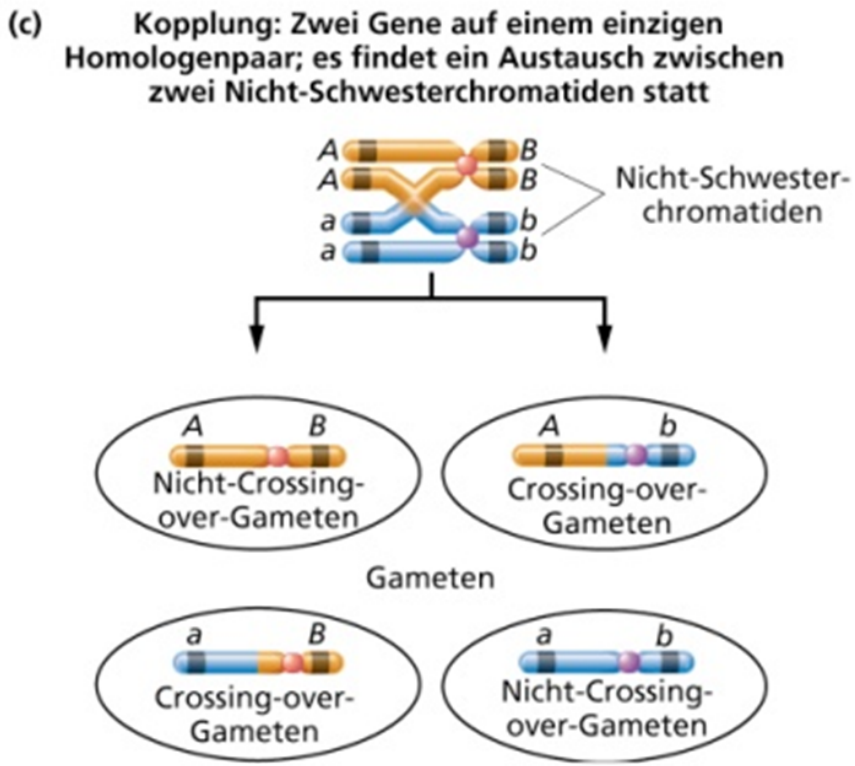
Analyse eines dihybriden Erbganges

3. Mendel'sches Gesetz Die einzelnen Erbanlagen sind frei kombinierbar, d.h. sie werden unabhängig voneinander vererbt und bei der Keimzellenbildung neu kombiniert (Achtung: dies gilt nur bedingt!!!)

AaBb x *AaBb*

	AB	*(Ab)*	*(aB)*	*ab*
AB	*AABB*	*AABb*	*AaBB*	*AaBb*
(Ab)	*AAbB*	*AAbb*	*AabB*	*Aabb*
(aB)	*aABB*	*aABb*	*aaBB*	*aaBb*
ab	*aAbB*	*aAbb*	*aabB*	*aabb*

Aufspaltung, Phänotyp: [9:3:3:1 ???]



Die Häufigket der crossing-over ist proportional zum Abstand der betrachteten Gene

Die Häufigkeit von Crossing-overn steht in Beziehung zum Abstand der betrachteten Marker und kann zur Kartierung von Genen genutzt werden

AaBb x *AaBb*

	AB	*(Ab)*	*(aB)*	*ab*
AB	*AABB*	*AABb*	*AaBB*	*AaBb*
(Ab)	*AAbB*	*AAbb*	*AabB*	*Aabb*
(aB)	*aABB*	*aABb*	*aaBB*	*aaBb*
ab	*aAbB*	*aAbb*	*aabB*	*aabb*

Aufspaltung, Phänotyp [9:3:3:1 ???]

Zur Genkartierung muss die Häufigkeit der Crossing-over ermittelt werden.

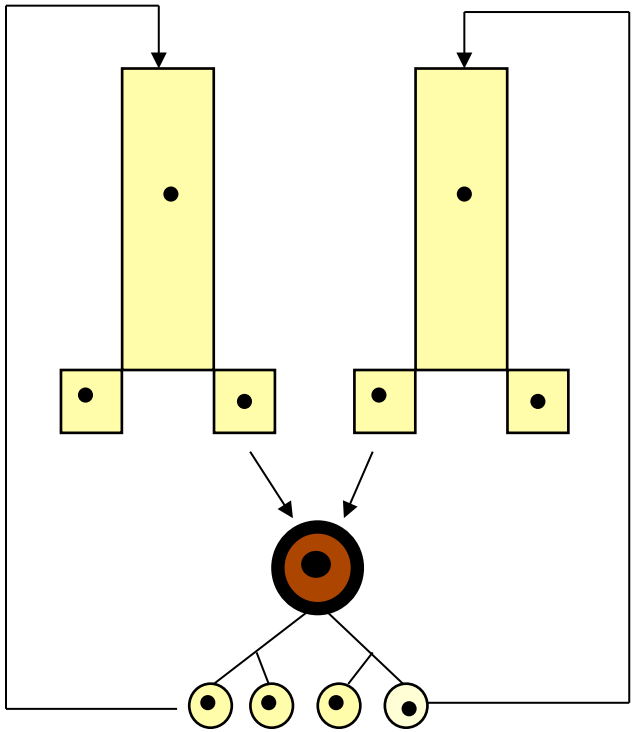
- Bei Diplonten ist dies erschwert durch den doppelten Chromosomensatz und durch Dominanz/ Rezessivität von Allelen
- Zur Ermittlung des tatsächlichen Genotyps sind Testkreuzungen nötig

➢ **Situation erheblich vereinfacht bei Haplonten**

Pause

bitte stellen Sie Fragen!!!!

Pilze als Haplonten (oder Haplo-Dikaryonten)



Vegetations-körper

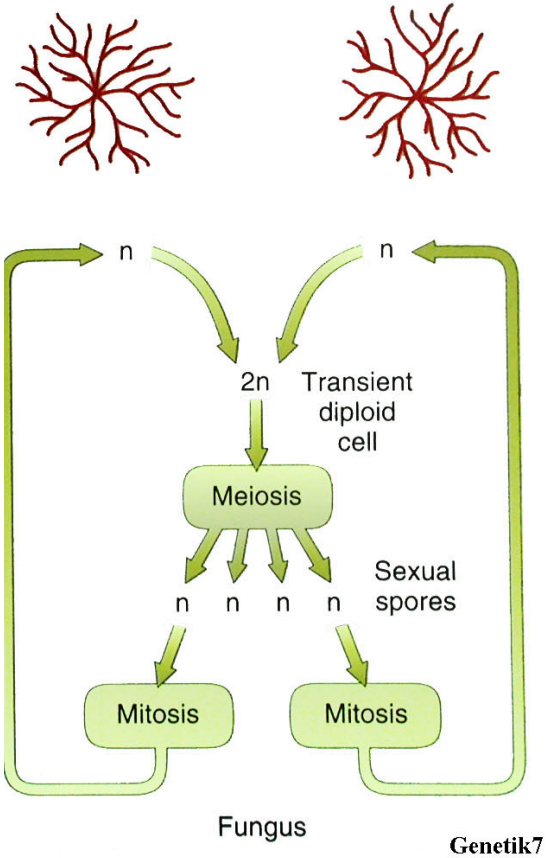
(Mito-)Gameten

Karyogamie

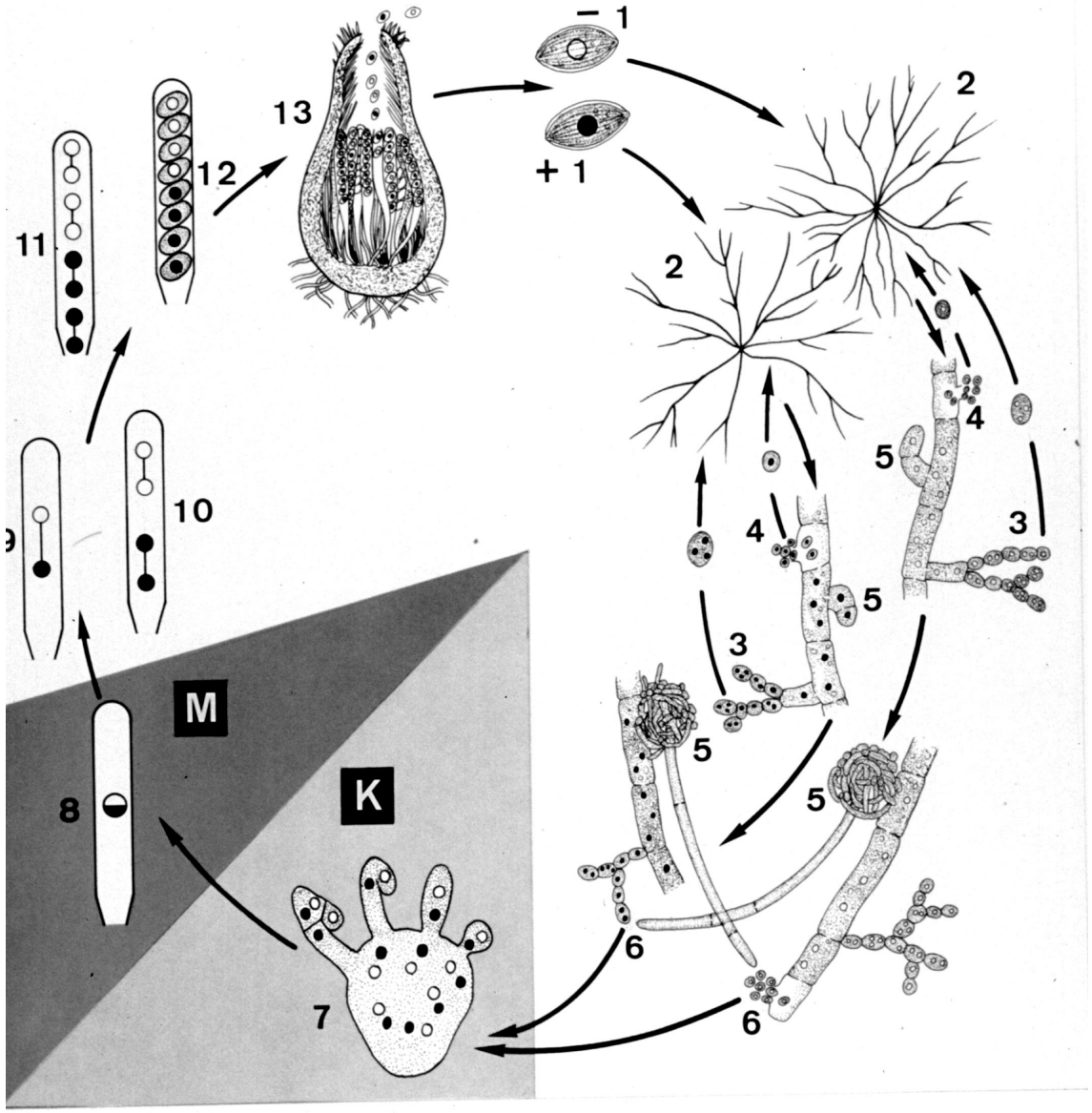
Zygote

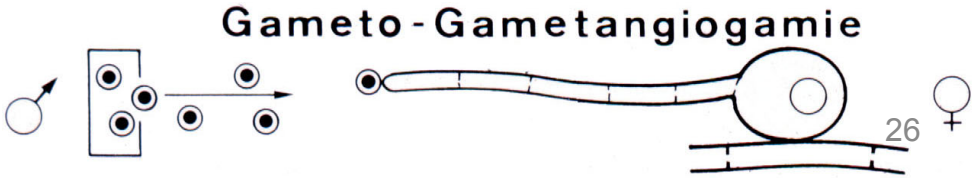
Meiose

Meiosporen

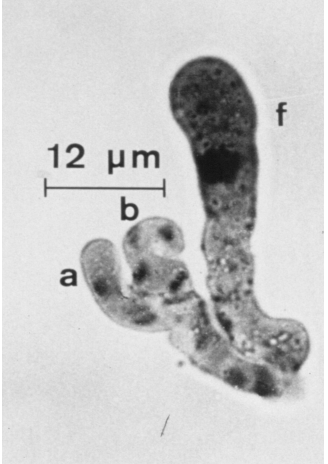


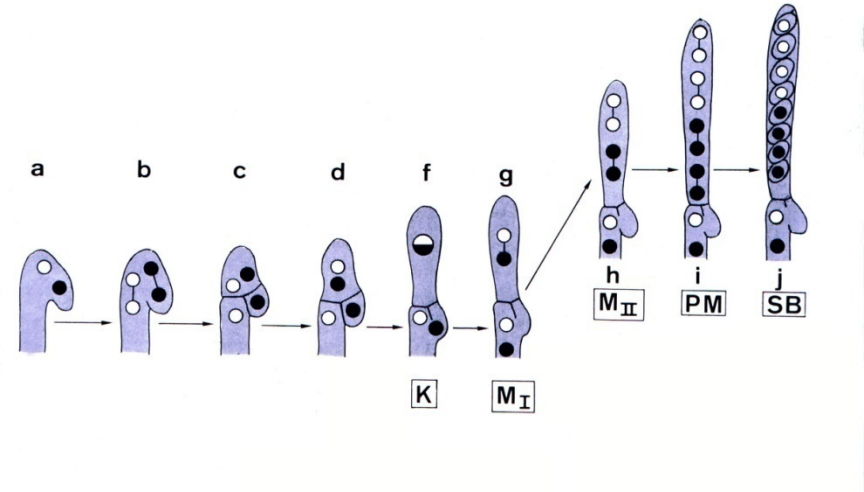
Neurospora crassa

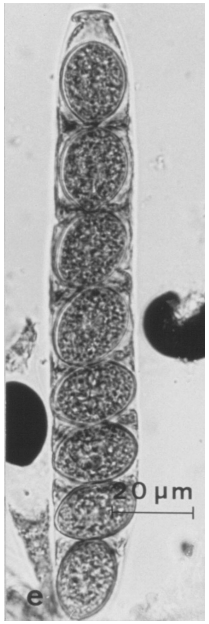


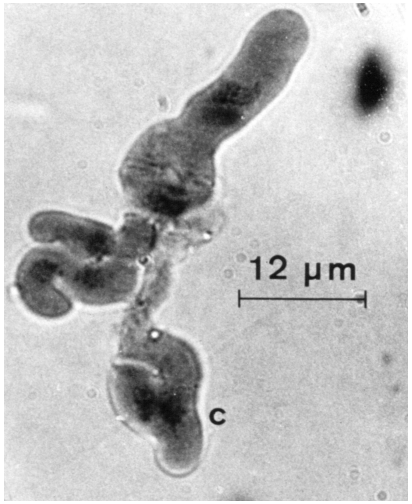


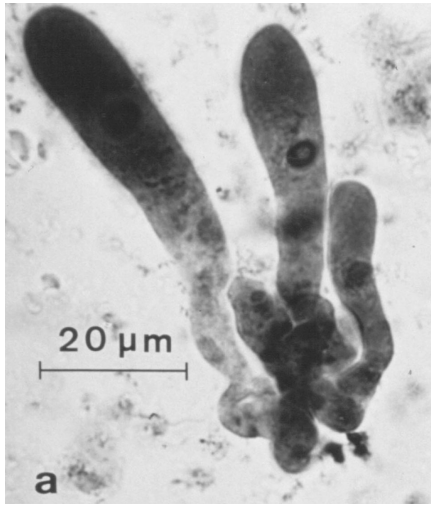
Haken- und Ascosporenbildung

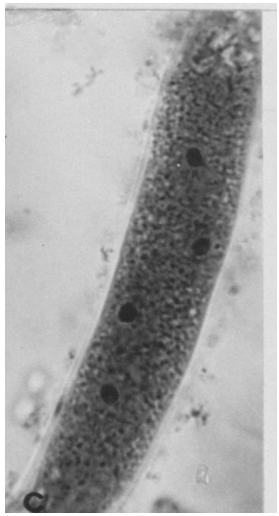


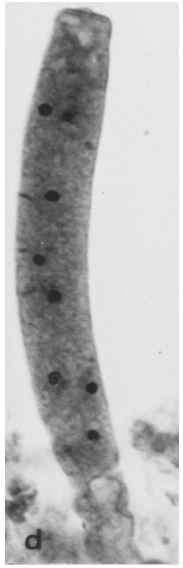




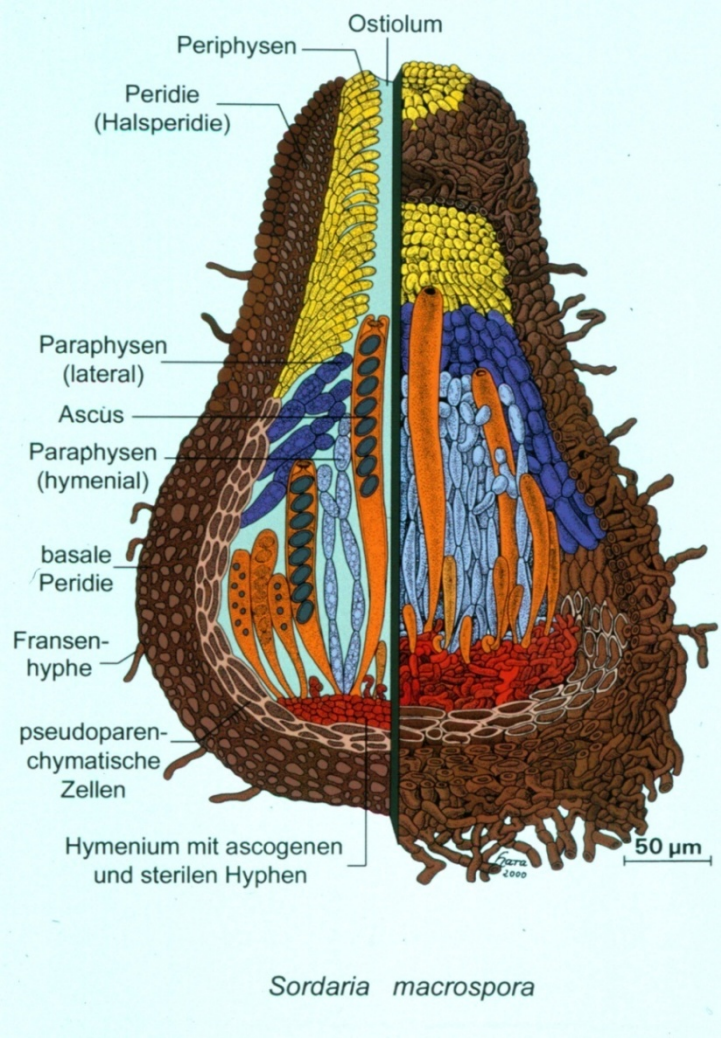




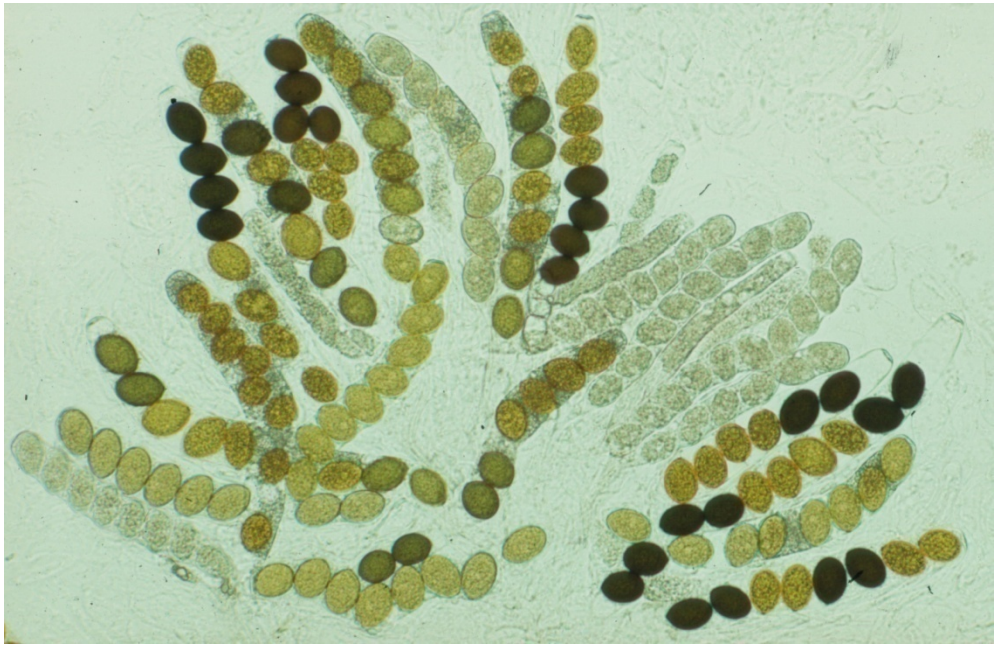


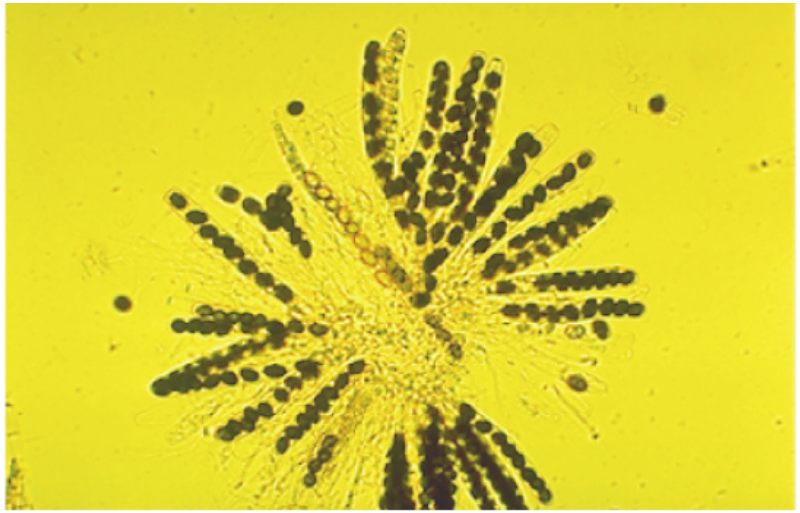


Fruchtköper von *Sordaria macrospora*

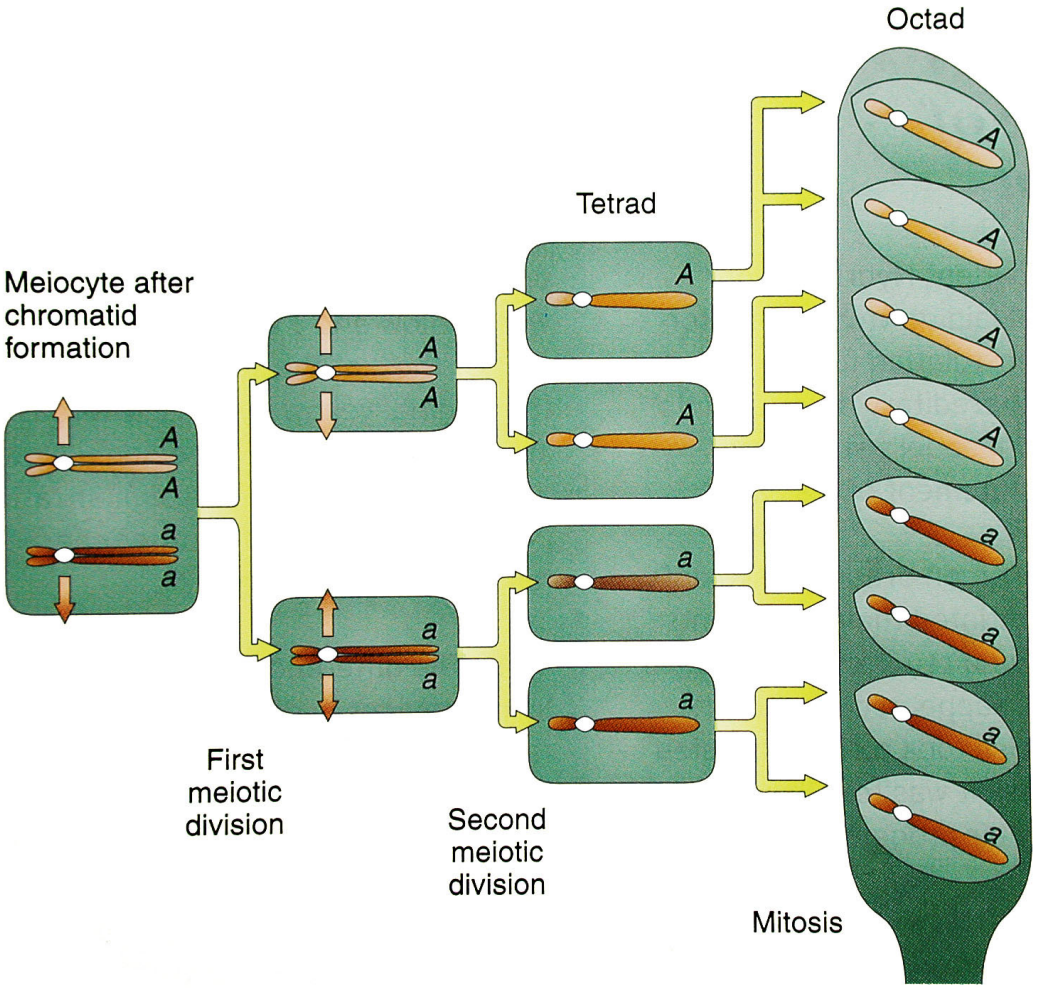


Ascusrosette



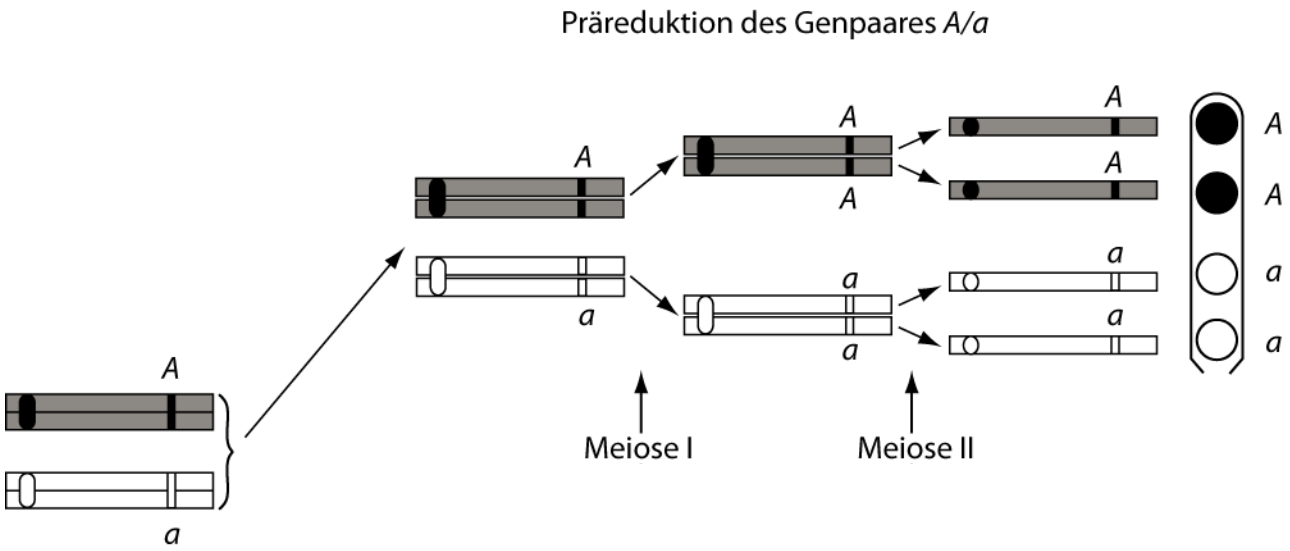


Präreduktion (Segregation bei der 1. Teilung)

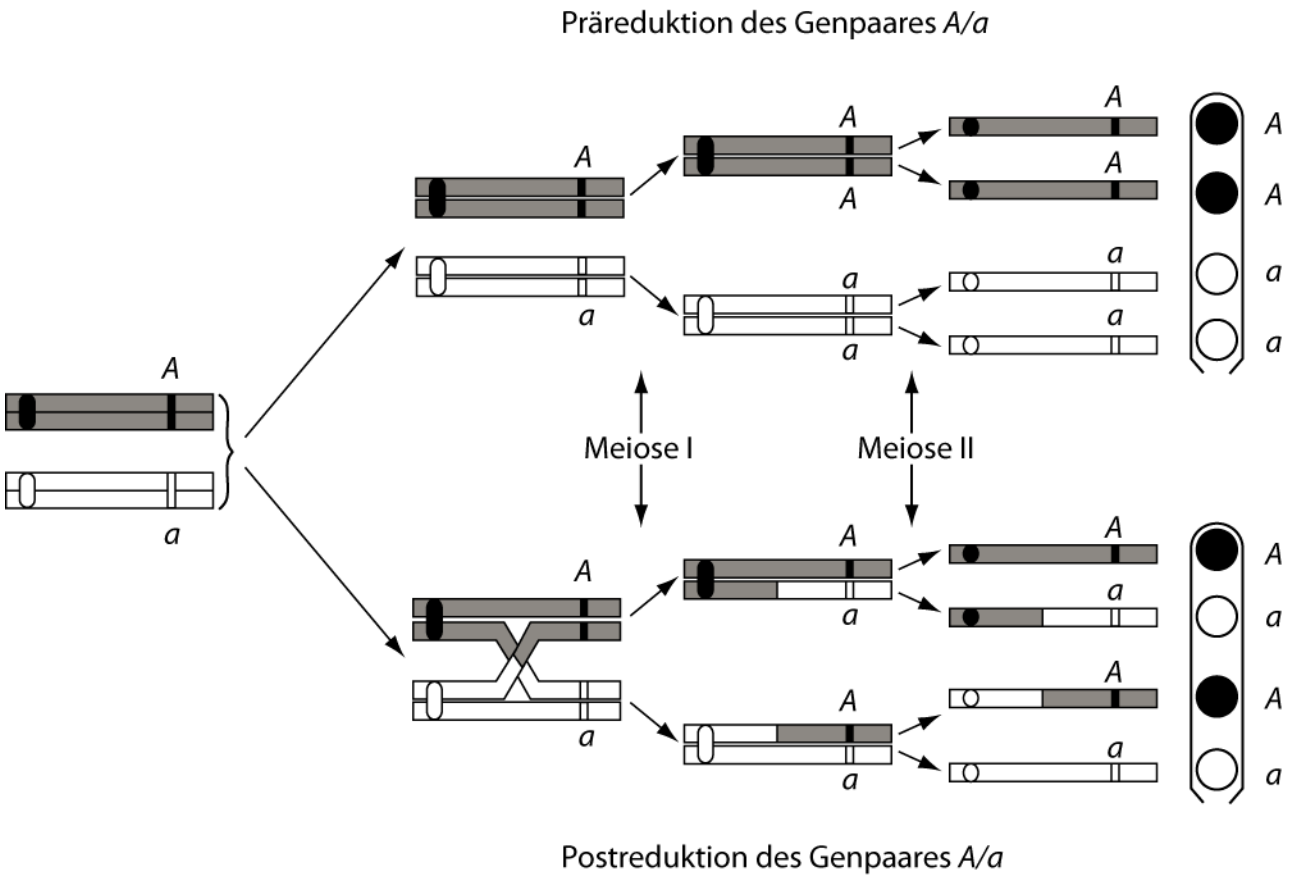


Die beiden Allele eines Gens werden in der 1. meiotischen Teilung voneinander getrennt

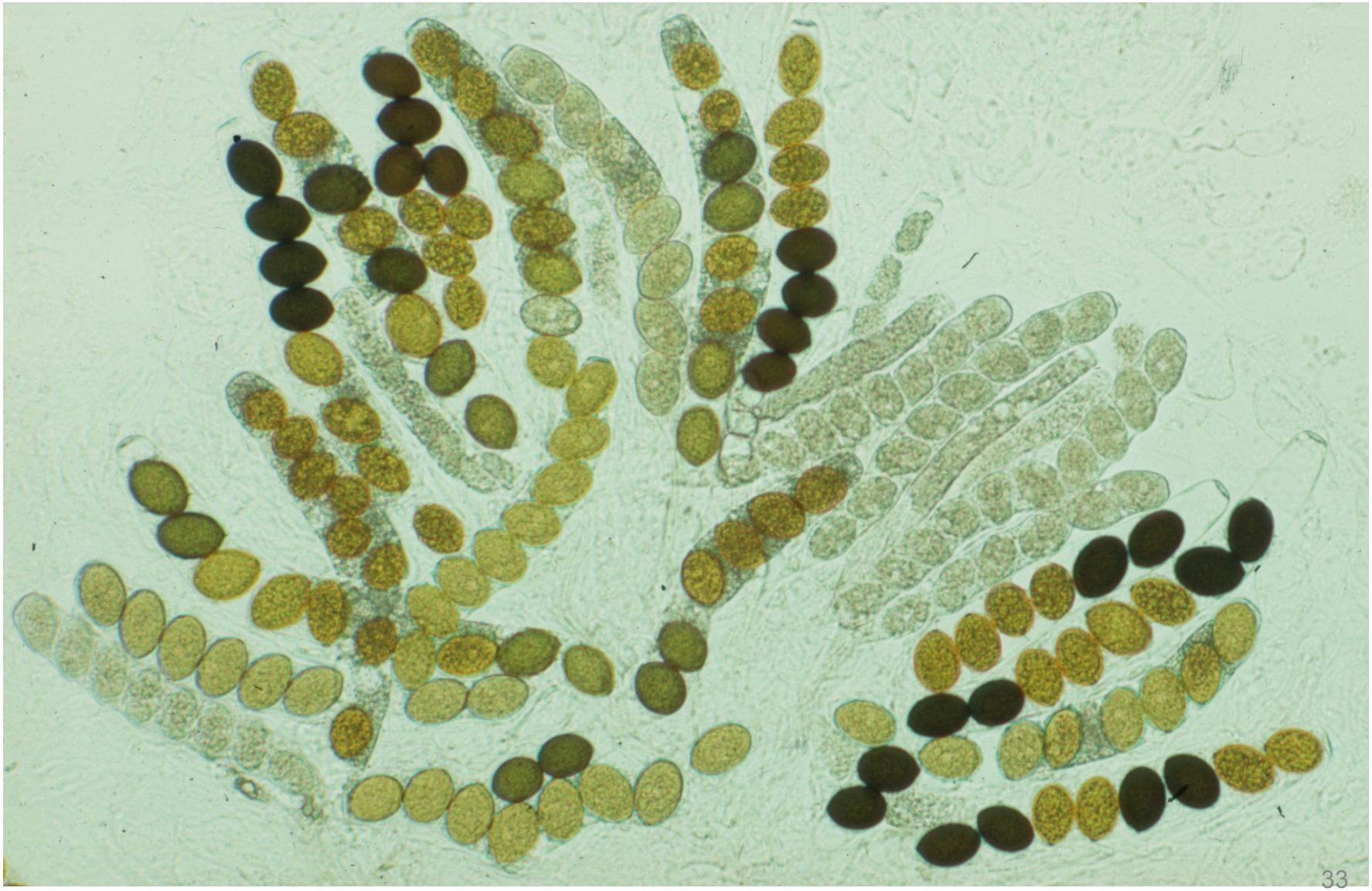
Präreduktion (Segregation bei der 1. Teilung)
Postreduktion (Segregation bei der 2. Teilung)



Präreduktion (Segregation bei der 1. Teilung)
Postreduktion (Segregation bei der 2. Teilung)



Ascusrosette



Tetradenanalyse zur Genkartierung bei *N. crassa*
-geordnete Tetraden-

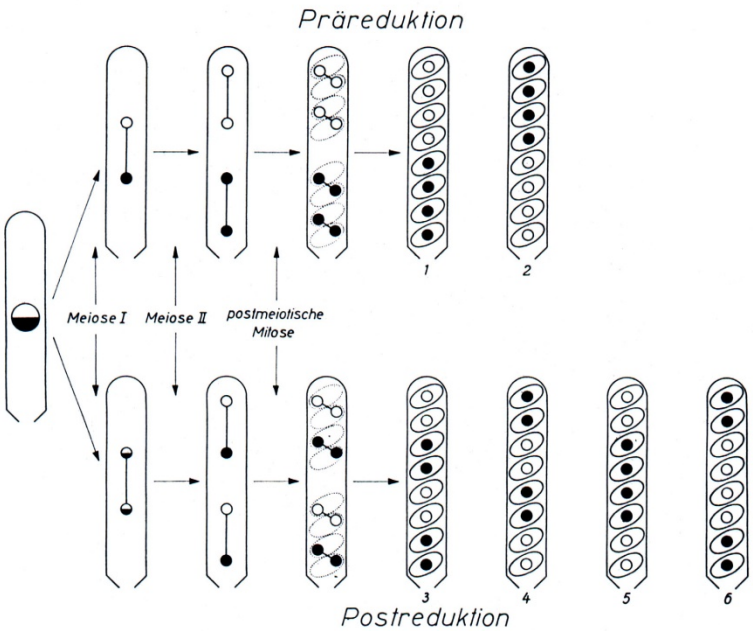
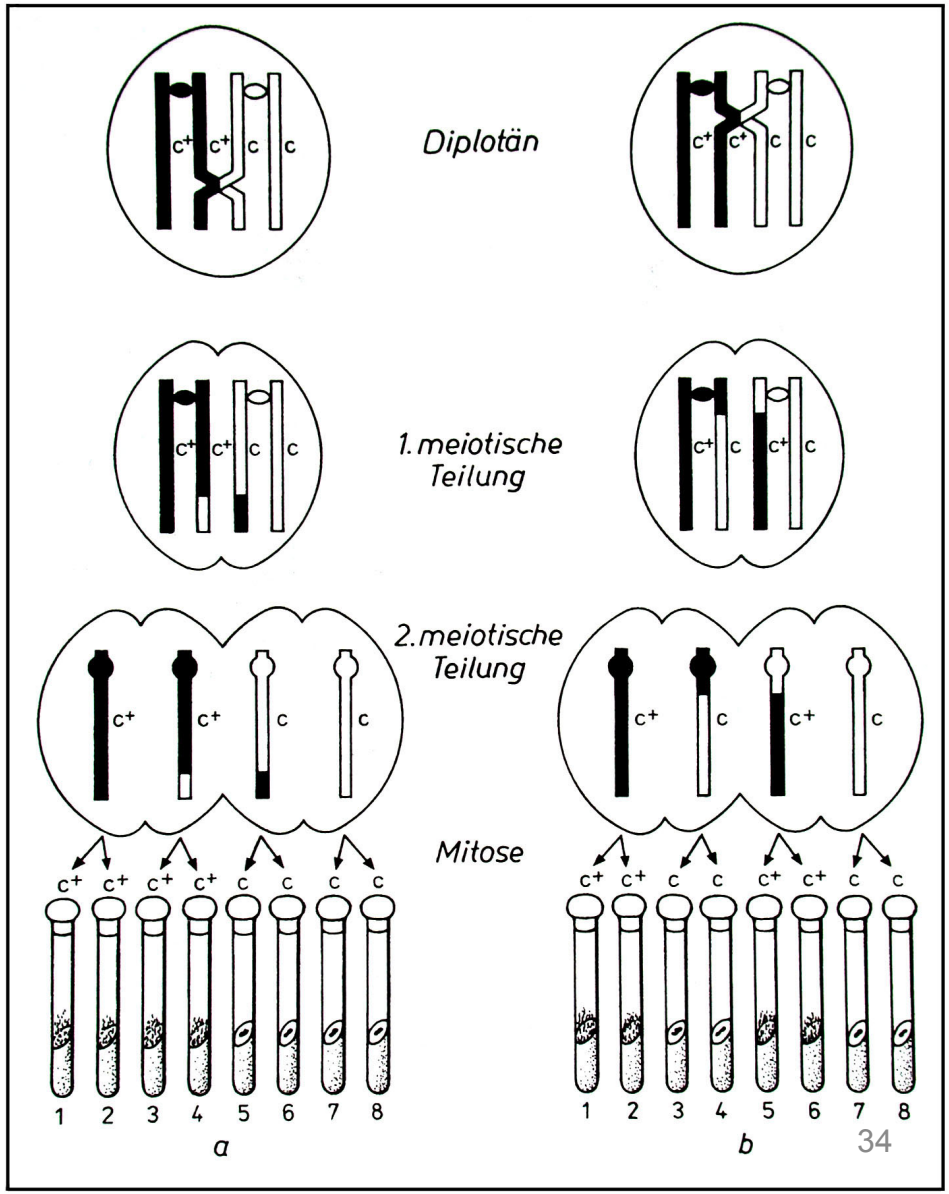
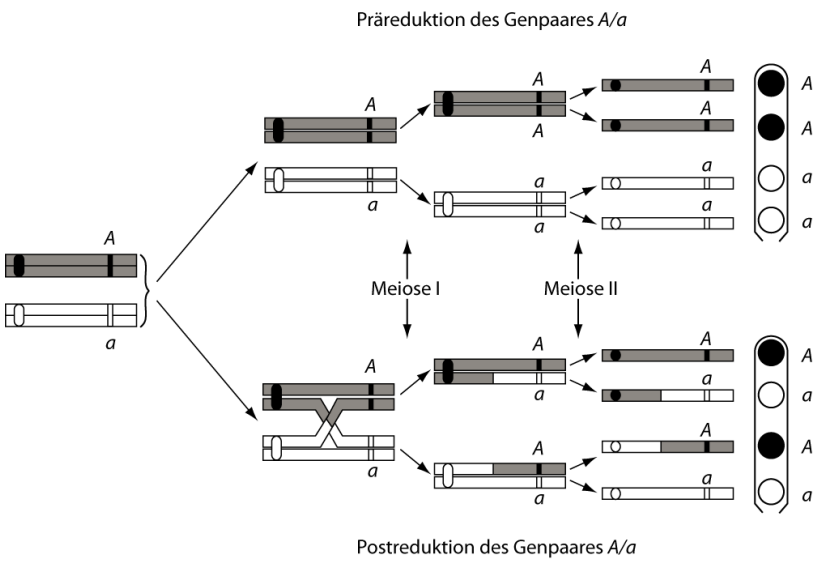


Abb. IV-4. Bildung der linear geordneten Sporen in den Asci eines achtsporigen Ascomyceten (z. B. *N. crassa*). Die Asci sind aus einer Einfaktor-Kreuzung hervorgegangen. Es lassen sich 2 Präreduktionstypen (1, 2) und 4 Postreduktionstypen (3—6) unterscheiden (vgl. hierzu Tabelle IV-1 und IV-4). Weißer Kreis bzw. Halbkreis = Marke des ersten Elter. Schwarzer Kreis bzw. Halbkreis = allele Marke des zweiten Elter. Erläuterungen s. Text



Beispieleiner Tetradenanalyse (Einfaktorkreuzung) zur Genkartierung bei *N. crassa*

-geordnete Tetraden-



Kreuzung: c^+ x c

Auswertung von 1161 Asci:

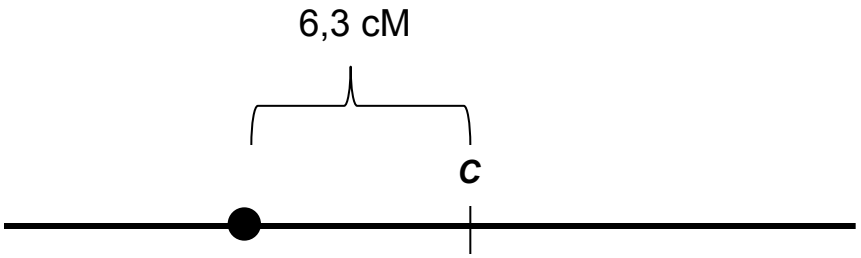
146 postreduziert, 1015 präreduziert

Postreduktionsfrequenz:

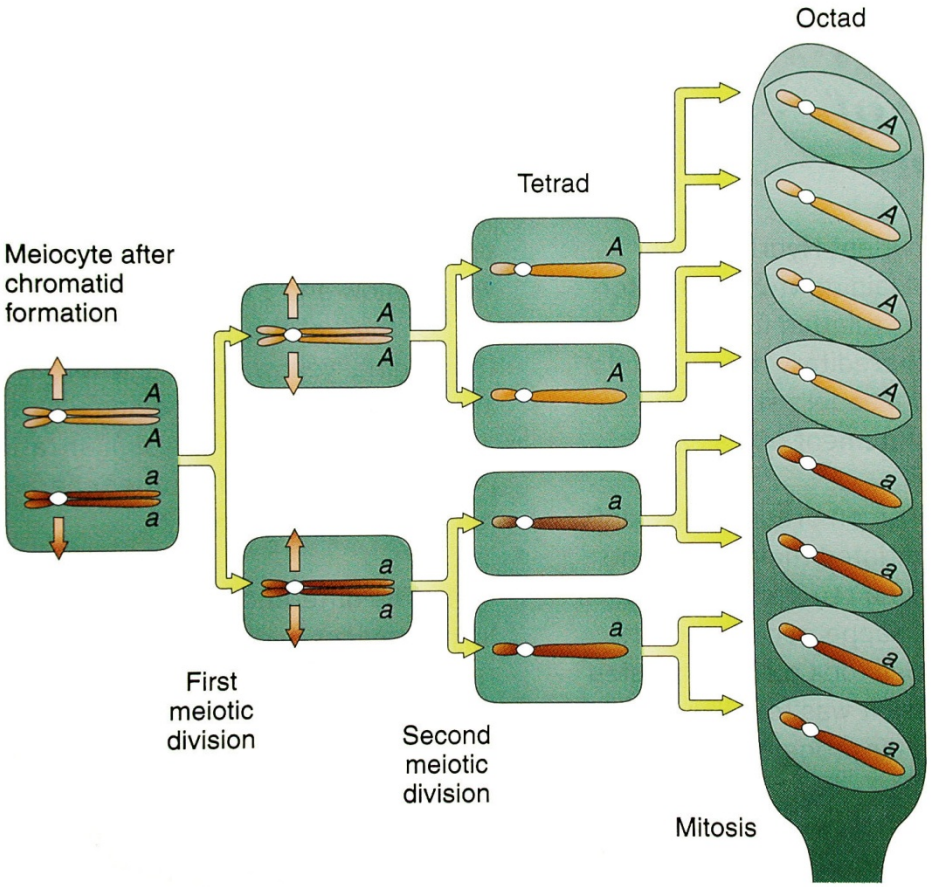
100/1161 x 146= 12,6

Abstand von c vom Centromer:

Postreduktionsfrequenz/ 2 = 6,3 cM (centi Morgan)



Das Centromer wird immer präreduziert (Segregation bei der 1. Teilung)

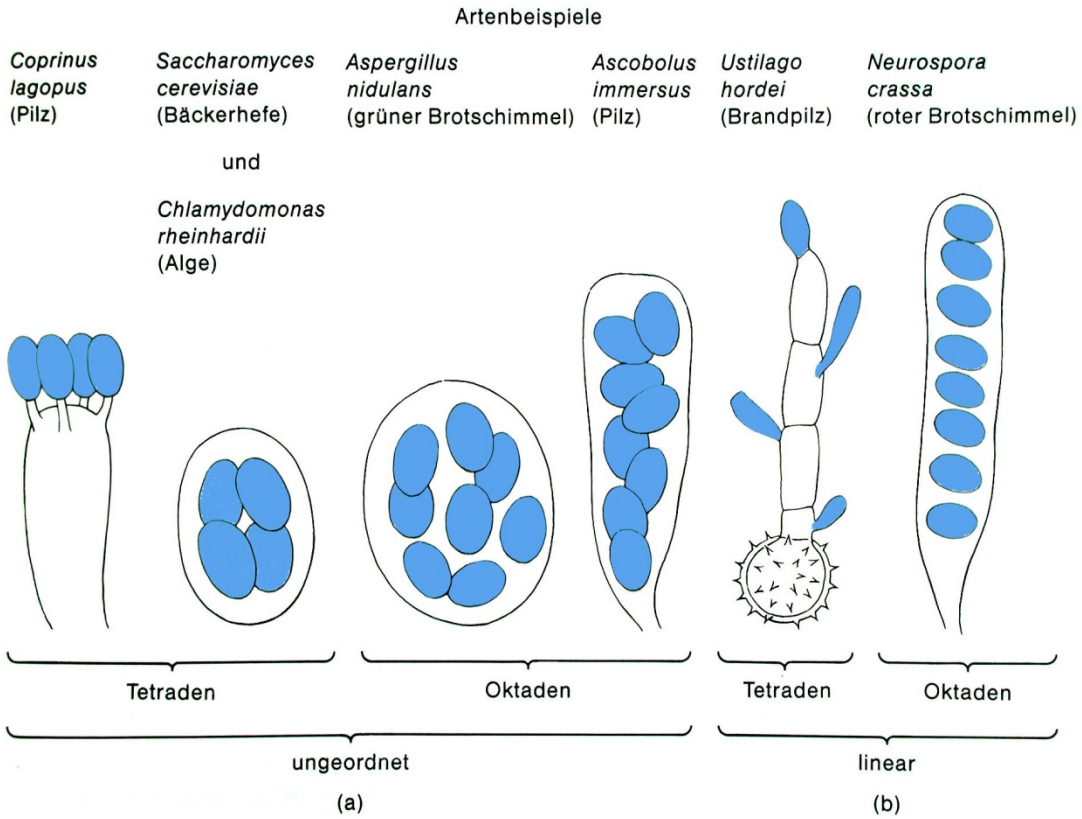


Genetik21

Die Sporen werden im Ascus regelmäßig verteilt: Centromere des einen Elters in oberer Hälfte, Centromere des anderen Elters in unterer Hälfte des Ascus.

Bei ungeordneten Tetraden gilt dies nicht. Hier werden die Chromosomen mit den Centromeren nicht in dieser geordneten Form verteilt.

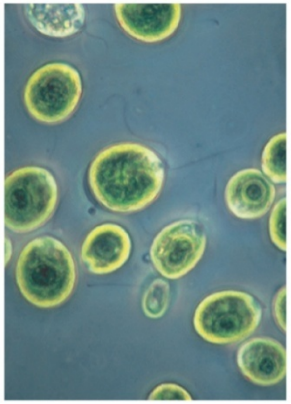
Tetraden/Oktaden-Typen

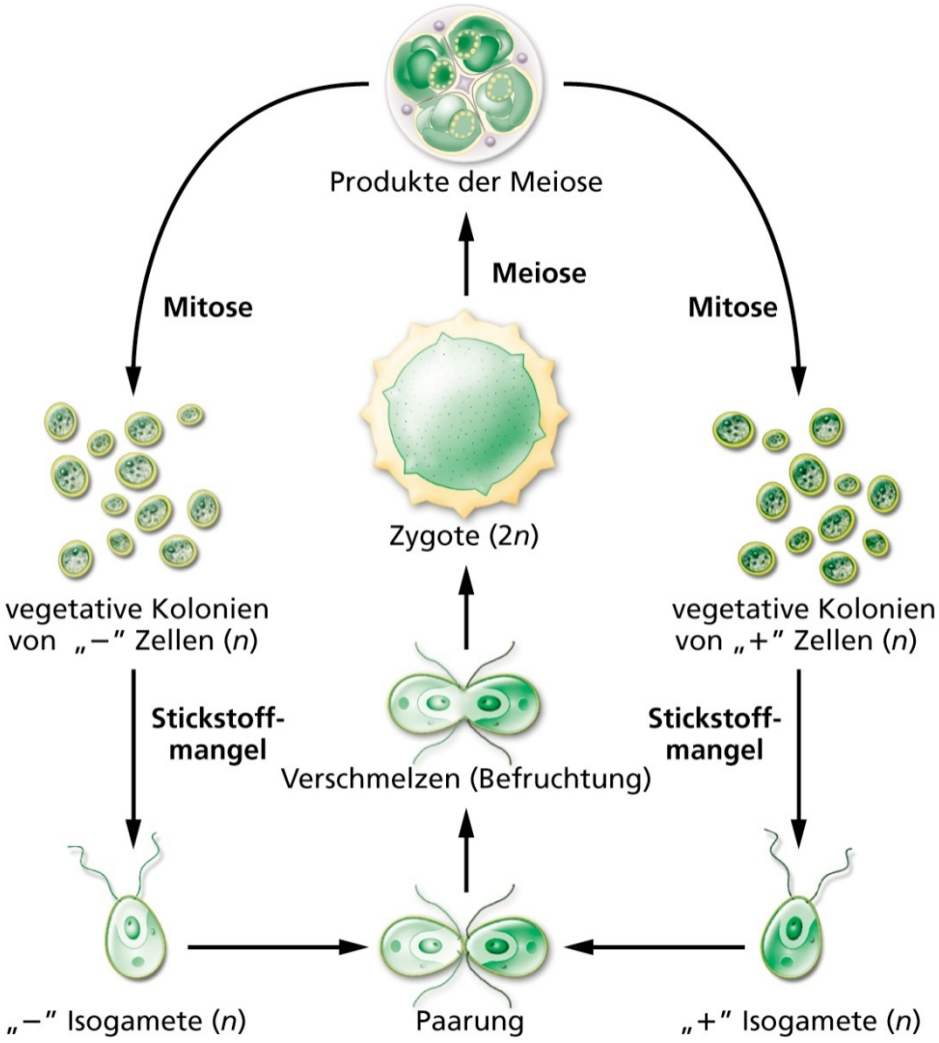


Bei geordneten (linearen) Tetraden kann das Centromer als ein genetischer Marker in Kreuzungen einbezogen werden.

Bei ungeordneten Tetraden gilt dies nicht.

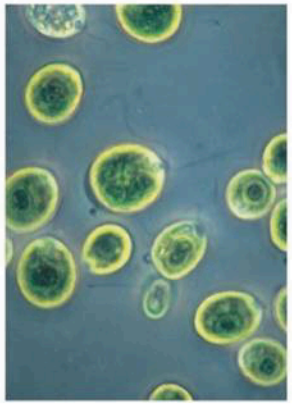
Entwicklungszyklus von *Chlamydomonas spec*

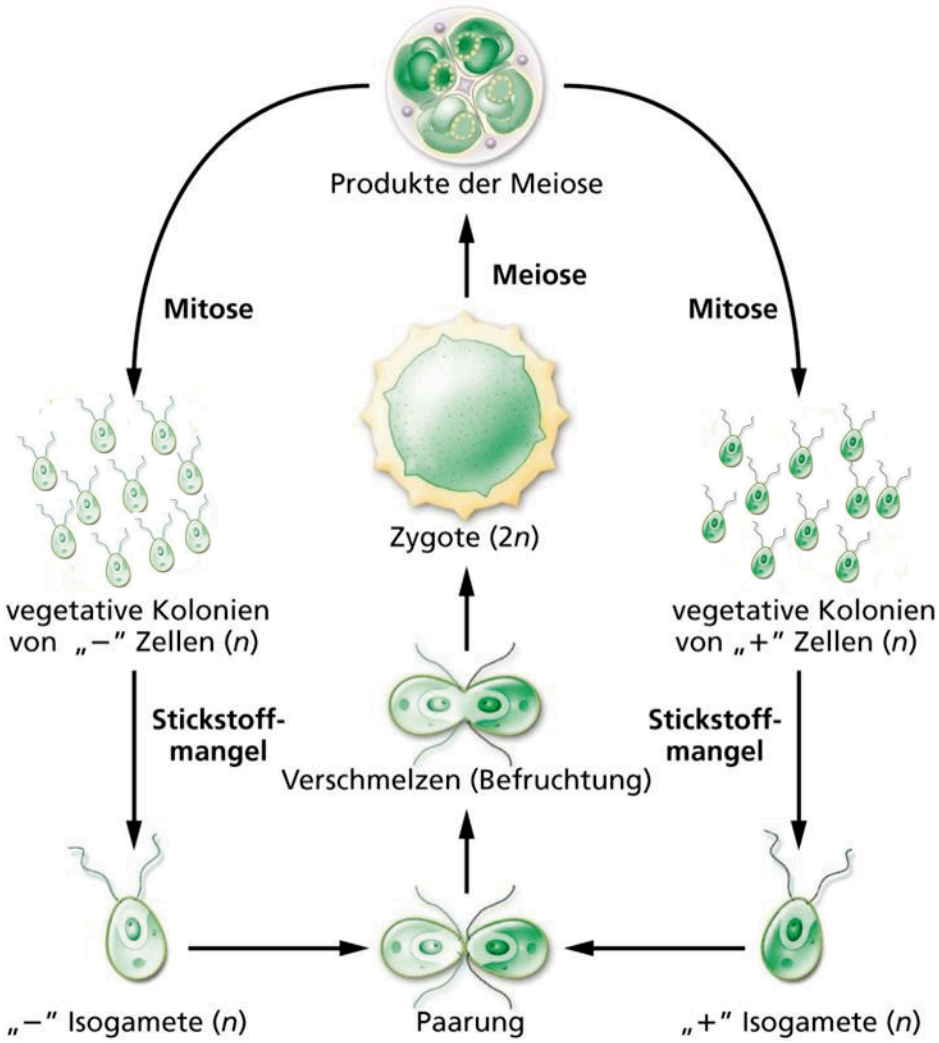




Achtung:

Entwicklungszyklus von *Chlamydomonas spec*

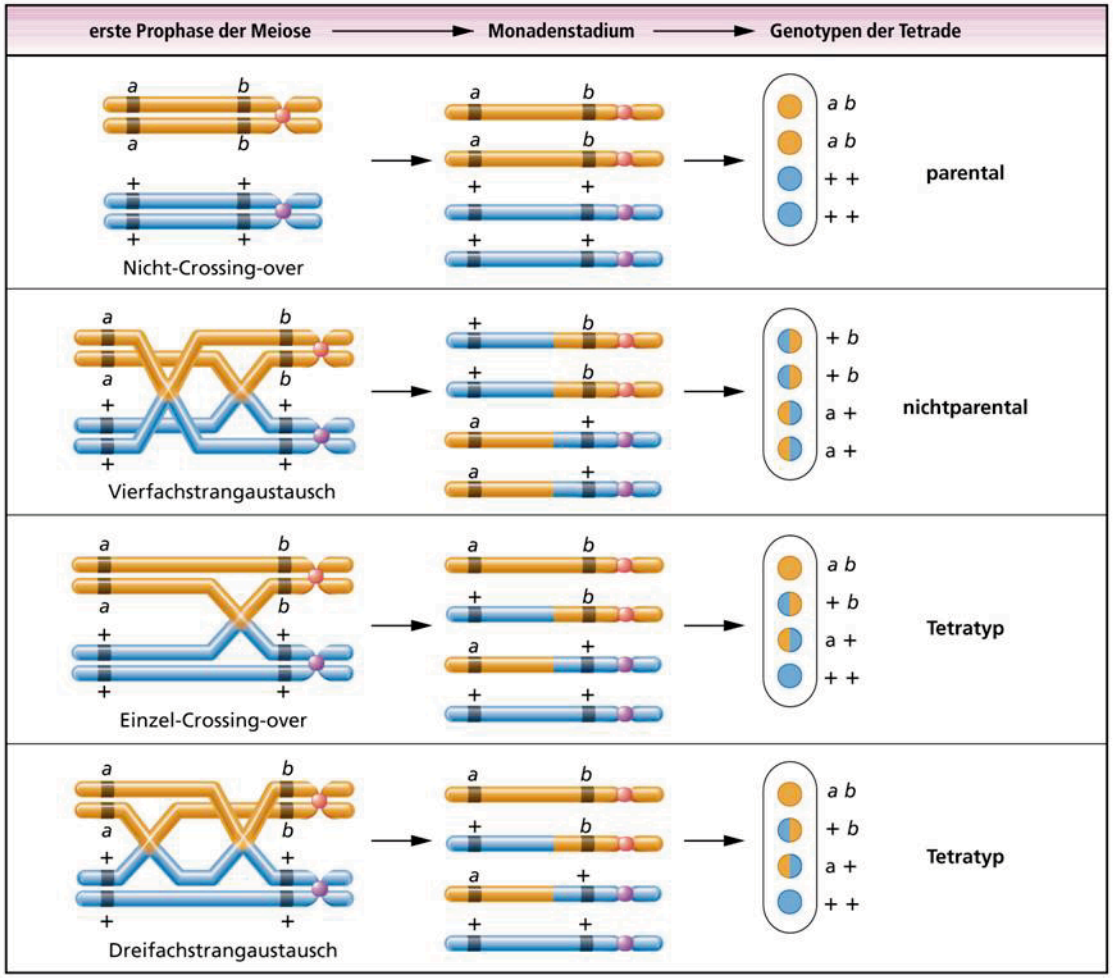




Achtung: jede vegetative Zelle hat zwei gleich-lange Geißeln !!!

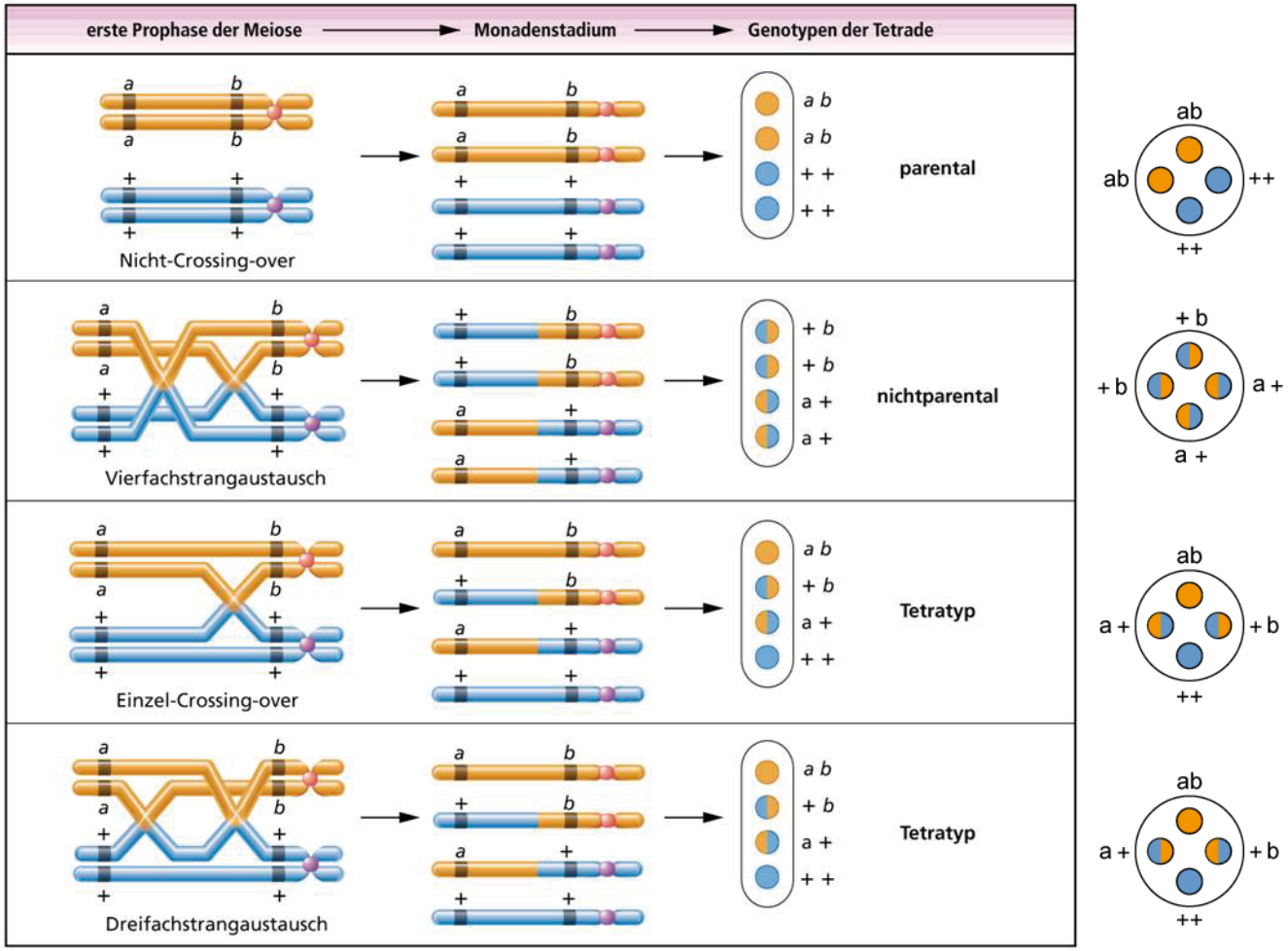
Tetradenanalyse der Kreuzung ++ X *ab* (ungekoppelte Gene)

-ungeordnete Tetraden-



Tetradenanalyse der Kreuzung ++ X *ab* (gekoppelte Gene)

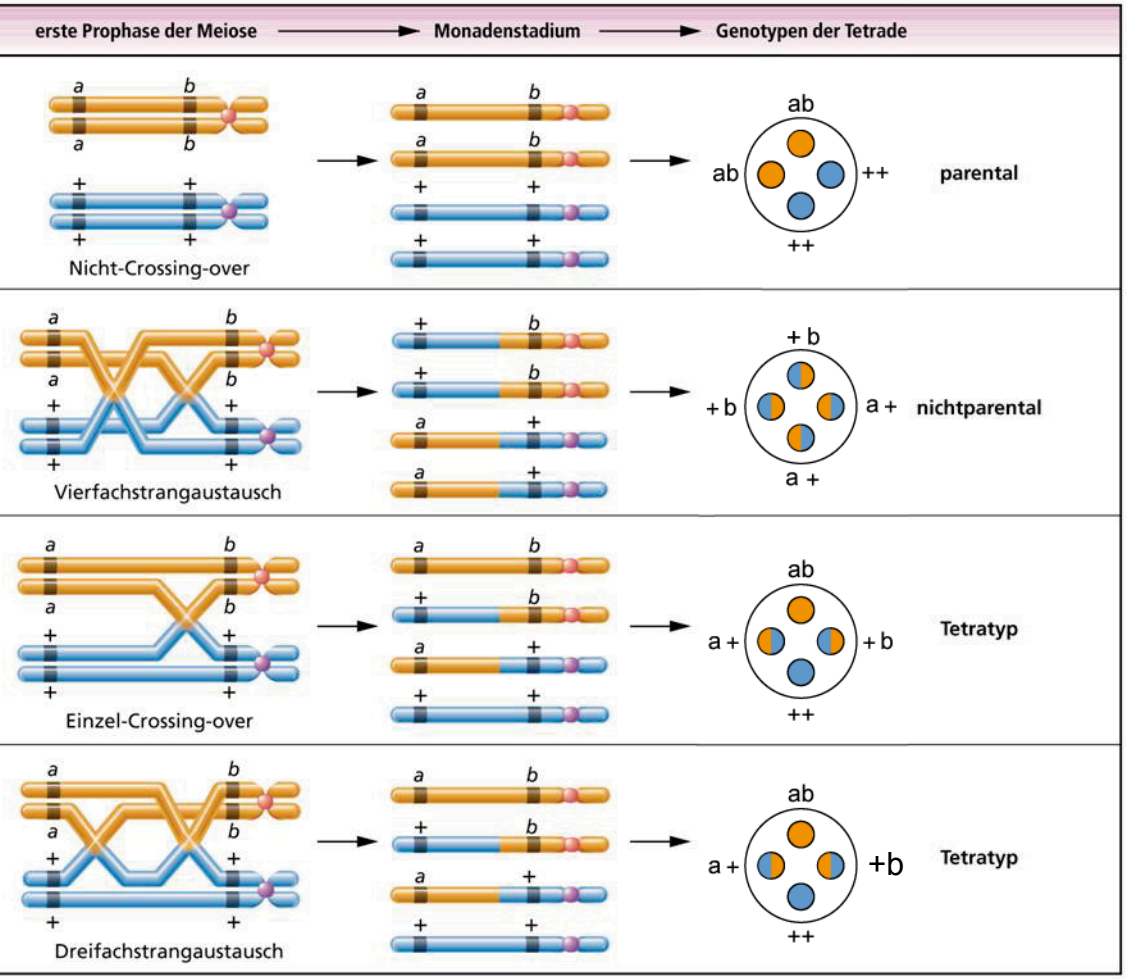
-ungeordnete Tetraden-

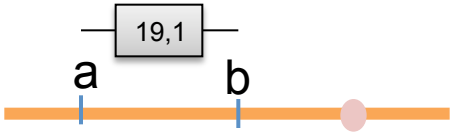


Korrektur: die Abbildung im Lehrbuch (Cummings et al. Genetik, 8. Auflage) suggeriert ‘geordnete Tetraden‘ bei *Chlamydomonas*. Das ist nicht richtig und wird im Buch im Fließtext und im Entwicklungszyklus (Abb. 5.18) auch richtig dargestellt.

Tetradenanalyse der Kreuzung ++ X *ab* (gekoppelte Gene)

-ungeordnete Tetraden-





Beispiel

P= 74

R (NP) = 6

T = 30

$$\frac{6 + ½ (30)}{110} \times 100 = 19{,}1\%$$

19,1 Karteneinheiten (cM)

$$\text{Austauschhäufigkeit (\%)} = \frac{R(NP) + ½ (T)}{\text{Gesamtzahl der Tetraden}} \times 100$$

Tetradenanalyse zur Genkartierung

-ungeordnete Tetraden-

$$\text{Austauschhäufigkeit (\%)} = \frac{R(NP) + \frac{1}{2}(T)}{\text{Gesamtzahl der Tetraden}} \times 100$$

Diese Berechnung gilt für UNGEORDNETE Tetraden,
bei denen das Centromer nicht berücksichtigt werden kann

Tetradenanalyse der Kreuzung ++ X *ab* (ungekoppelte Gene)

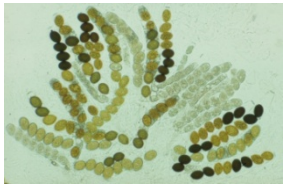
-ungeordnete Tetraden-

Parental (P): **43**

Nichtparental (NP)
oder Rekombinationsdityp (R): **43**

Tetratyp (T): **14**

Wenn die Zahl der Tetraden von P (Parentaltyp) etwa gleich der der nicht parentalen Ditypen (NP) (oder R= Rekombinationsditypen) ist, dann sind die Gene **<u>nicht</u>** gekoppelt (frei rekombinierbar).



Zusammenfassung

1. X Chromosom gekoppelte Vererbung
2. Geschlechtsvermittelte Merkmale
3. Positionseffekte/ Temperatureffekte
4. Genkopplung
5. Crossing-over und Aufhebung der Genkopplung
6. Genkartierung
7. Tetradenanalyse (geordnete Tetraden)
8. Tetradenanalyse: Vergleich geordnete/ ungeordnete Tetraden

Begriffe (5)

Autosomen: alle Chromosomen mit Ausnahme der Geschlechtschromosomen (beim Menschen 22 Chromosomen im haploiden Chromosomensatz)
Auxotroph: Mutierte[r] Organismus oder Zelllinie, der/die eine Substanz zum Wachstum benötigt, die der Wildtyp synthetisieren kann.
Euchromatin: Chromatin oder chromosomale Region, die während der relativ entspiralisierten Phase im Zellzyklus leicht angefärbt werden kann. Enthält die meisten Strukturgene.
Heterochromatin: Stark anfärbbare, spät replizierende Chromosomenregionen, die während der Interphase verdichtet werden. Man nimmt an, dass es keine Strukturgene enthält.
Plasmid: extrachromosomales, (ringförmiges) DNA-Molekül, das sich unabhängig vom Wirtschromosom vermehrt (repliziert).
Prototroph: Ein Stamm (meist Mikroorganismus), der auf einem definierten Medium wachsen kann. Wildtypstämme werden im Allgemein als prototroph bezeichnet.