

VETERINÄRMEDIZINISCHE UNIVERSITÄT- BUDAPEST
 INSTITUT FÜR TIERZUCHT, FUTTERMITTEL- UND
 LABORTIERKUNDE
 ABTEILUNG FÜR TIERZUCHT UND HAUSTIERGENETIK

Genwirkungen: Mendelsche Ausnahmen

László Zöldág

Prof. emeritus

Mendelsche Regel (bei mono, di-, tri-, polihybriden Kreuzungen!)

- Grundvoraussetzungen:
 - Reinerbige (Homozygote!) Parentalgeneration
 - Ein Merkmal: ein Hauptgen an einem Genort,
 - verschiedene Merkmale: Hauptgene **an verschiedenen Chromosomen** (Autosomen) und
 - nicht X-gebunden!
- 1. **Reine Parental-, (Eltern-) Generation** (Reinerbigkeit, Homozygotität der Eltern)
- 2. Geno- und Phänotypische **Uniformität** in der ersten Filial- (Nachkommen-) Generation (**F1**);
Reziprozität: Phänotyp und Genotyp gleich, unabhängig davon welches Elter ist Homozygote für das dominante und rezessive Gen.
- 3. **Spaltungsregel** (Segregation, 3:1, 1:2:1) in der zweiten Nachkommengeneration (**F2**), Elternmerkmale wiedererscheinen
- 4. **Freie Kombinationsregel** der Gene an verschiedenen Genorten bei Di-, (9:3:3:1), Tri- und Polyhybriden-Kreuzungen; **neue Kombinationen, inter-chromosomale oder mendelsche Rekombination.**

Prüfungsfragen aus dem Bereiche der Mendelgenetik

Mendelsche Genetik und Regel.

Ausnahmen der Mendelschen Regel: Expressivität, Penetranz, Allelpolymorphismus, Pleiotropie, Epistase, Superdominanz, X-gebundene Vererbung.

Ausnahmen der Mendelschen Regel: Kopplung, Kopplungsbruch, uniparentale Vererbung (genomiale Imprinting, maternale-mtDNS).

Sexdeterminierung (Säugetiere, Vögel, Geschlechtsverhältnis, primäres-, sekundäres-, tertiäres Geschlecht)

Geschlechtsgebundene Merkmale und Vererbung

Geschlechtsbestimmte Merkmale und Vererbung

Geschlechtsbeeinflusste Merkmale und Vererbung

Geschlechtssortierung der Eintagsküken (aufgrund Kloake, Gefiederfarbe und Wachstum)

Autosex-Merkmal bei den Gefügelarten

Mendelsche Regel sind nicht gültig?

- **Expressivität**
- **Penetranz**
- **Multiple Allelen, Allel-Polymorphismen**
- **Epistase (interlokale Geninteraktionen)**
- **Komplementäre und epistatische Oligogenie**
- **Genetisch Heterogenität**
- **Kopplung und Kopplungsbruch (linkage und crossing over (intra-chromosomale Rekombination!))**
- **Pleiotropie (andere „Nebenwirkungen“ von Genen“ – Gen-Kopplung)**
- **Sex-Chromosom (X, Z)-gebundene Vererbung**
- **Uniparentale Vererbung (genomic imprinting, maternale = mitochondriale – mtDNS Vererbung)**

Abweichungen in Genwirkungen: mendelsche Regel sind nicht ganz gültig?

- **Gen-Expressivität: Unterschiede in Genexpression:**
 - Dominantes Gen in Heterozygoten, rezessives Gen in Homozygoten.
 - Verschiedene Expressierungen und **Phänotypen sind möglich.**
 - **Z.B.: Overo und Tobiano, Sabino, Appaloosa Weißschecken. Abweichungen in Melanozytenwanderung und in Größen der weißen Territorien.**
 - Molekulargenetisch erklärbar: mRNA Transkription und Translation (**Epigenetik**).
 - **Zufallerscheinungen** in der Melanozytenwanderung während der embryonalen Entwicklung.



Expressionsunterschiede bei Overo und Tobiano Schecken:
 Heterozygoten (**O/o; To/to**) und Homozygoten (**O/O; To/To**)
Penetranz: 100%

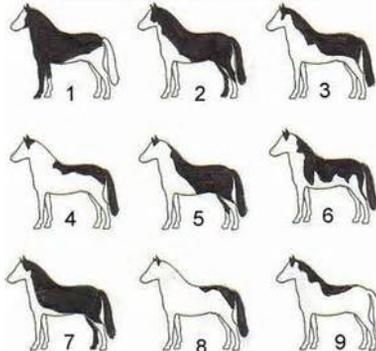


Expressionsunterschiede bei Appaloosa Pferd: Heterozygoten (LP/lp) und Homozygoten (LP/LP, LP (Leopard) Polymorphismus, mehrere Kombinanten, LP1, LP2)

Penetranz: 100%



Sabino-1 Weiß-Schecken (Heterozygote und Homozygote) zeigen große Expressionsunterschiede



Penetranz: 100%

Abweichungen in Genwirkungen: mendelsche Regel sind nicht ganz gültig?

- **Penetranz:**
 - **Bedeutet: Unterschiede der Dominanz in Heterozygoten.**
 - Phänotypische Penetrationsrate (%) in der Population ist: entweder vollständig oder unvollständig bei **dominanten Genen**.
 - **Z.B.: JKD (AD, juvenile kidney disease) beim Hund, histologisch (phänotypisch) nachweisbar, Penetranz klinisch nur 5-10%.**

Dominanz mit inkompletter Penetranz (Beispiel: JRD, Juvenile Renale Dysplasie bei Hunden)



- **Viele Hunderassen sind betroffen.**
- Phänotyp: **Unreife Nieren** (embryonale Gewebe, Glomeruli, und/oder Tubuli).
- **Penetranz bedeutet: die Häufigkeit** der klinischen Symptome, und der erkrankten Tiere.
- Histopathologisch nachweisbar!
- 75% Penetranz bedeutet: 3 von 4 Heterozygoten sind erkrankt.
- In **JRD** ist die **Penetranz sehr niedrig**.
 - Geschätzt etwa: 2-5% (max. 10%).
 - Deswegen nur wenige betroffene Hunde sind klinisch erkrankt.
- Sie werden aber das dominante Gen auf die Nachkommenschaft weitergeben. (**dominant!**).
- Ein DNS-Test ist unentbehrlich die Krankheit zu kontrollieren.

Abweichungen in Genwirkungen: Mendelsche Regel sind nicht gültig?

- **Multiple Allelie = Allelpolymorphismus:** Allelserien an dem gleichen Locus in Dominanzhierarchie.
- Größere Anzahl von **Allel- und Phänotyp-Kombinationen** in der Populationen.
 - **Blutgruppensysteme** sind häufig polymorph (Rind, Schaf, Ziege, Schwein).
 - z.B. **Fellfarbvererbung:**
 - **Agouti-Lokus (A, agouti signalling protein, ASIP): polymorphe Allele, Dominanz Hierarchie: $A^y > a^w$ or $a^+ > a^t$:** wild – Wolf, black and tan, rezessives Schwarz (Deutscher Schäferhund)
 - **Albino-Lokus (C, Tyrosinase Mutationen, Tyr) :** **Dominanz Hierarchie der Allele:** C, c^{ch} , c^h , c: vollfarbig, Chinchilla, Himalaja und Siam-Zeichen, Albino: blauäugig, rotäugig (Katzen).

Abweichungen in Genwirkungen: Mendelsche Regel sind nicht gültig?

- **Multiple Allelie = Allelpolymorphismus:** Allelserien an dem gleichen Locus in Dominanzhierarchie.
- Größere Anzahl von **Allel- und Phänotyp-Kombinationen** in der Populationen.
 - **MHC (Leukozyten-Antigene, HLA, LA, Immunsystem):** gekoppelte Gruppen (Einheiten) polymorpher Gene: **Haplotyp =** vererbt sich als wäre es ein einziges Gen oder Locus.
 - MHC Klasse I: β 2-Mikroglobuline
 - MHC Klasse II: B-Lymphozyten und Makrophag-Histoglobuline, Antigenpräsentation für T-Lymphozyten
 - MHC Klasse III: Komplemente, HSP: Hitzeshock-Proteine, TNF: Tumor Nekrosis Faktor
 - **Mikrosatelliten** (anonyme, inaktive DNA Sequenzen):
 - Polymorphismus aufgrund der Zahl der sich wiederholenden kurzen DNA Motiven oder Einheiten (AAT-AAT-AAT-AAT...).
 - STR (short tandem repeat, VNTR, variable number of tandem repeats)

Lokus A beim Hund: A^y or $+/-$
 a^1a^1 , aa



Beagle



Deutscher Schäferhund

Colourpoint-Katzen ($c^s c^s$: wärmesensitive Tyrosinase, **TYR**, **colour points**): Siam, Birman, Balinese (blaue Points), Exotic Kurzhaar, Himalaya, Perser (tabby points).



c^b: Blauäugiger Albinismus, c: rotäugiger Albinismus (Genotyp: c^b oder c Homozygote oder Heterozygote, Siamkatzen)



C-Lokus (Albino-Lokus, Colour, Tyrosinase, TYR, Schlüsselenzym für Pigmentsynthese):

Allele in Dominanz-Ordnung:

C: normale Pigmentsynthese

c^{ch}: Chinchilla

c^h=c^s: Himalaya, Siamese, colourpoint (wärmesensitive Tyrosinase)

c^b: Blauäugiger Albinismus

c: rotäugiger Albinismus





Rezessive Albinoallele am C-Locus (Tyrosinase):

Blauäugige (b = blue) Albinos, Genotyp: $c^b c^b$ (okulokutan, OCA2)

Echte rotäugige Albinos, Genotyp: $c^c c^c$ (okulokutan, OCA1) **bei Nageltieren**, Kaninchen, Katzen, Hunden, kann **Rassenmerkmal** sein!



C-Lokus (Albino-Lokus, Colour, Tyrosinase, TYR, Schlüsselenzym für Pigmentsynthese):
Allele in Dominanz-Ordnung beim Kaninchen:

C: normale Pigmentsynthese

c^{ch} : Chinchilla

$c^h=c^s$: Himalaya, colourpoint (Kalifornia, wärmesensitive Tyrosinase)

c^b : Blauäugiger Albinismus

c: rotäugiger Albinismus



Abweichungen in Genwirkungen: mendelsche Regel sind nicht ganz gültig?

- **Epistase** (dominant, rezessiv, intermediär): = **Interlokale Interaktion** der Genen, modifizierte Genwirkungen, häufig in Fellfarbvererbung.
- **Komplementäre oder epistatische Oligogenie** unter drei Genorten:
 - **Kammbildung** (Bredas, Bd-) beim Huhn, kammlös (bdbd),
 - Rosen- (R),
 - Pea, Erbsen- (P),
 - Walnut, Walnuss- (R-P-),
 - Simple, Einfach-Kamm (rrpp) und
 - Auch **Fellfarbvererbung** gehört zur Oligogenie.
- **Genetische Heterogenität (Heterogenie, häufig bei Krankheiten)** (Nachahmungsgene, mimic genes, versch. Genotypen gleiche Phänotypen):
 - Mutationen an versch. Genorten → gleiches klinisches Bild, oder
 - versch. Mutationen an dem gleichen Genort → gleiche oder versch. klinische Bilder.
 - Kollagenkrankheit, PRA (Progressive Retina Atrophie) beim Hund.

Beispiel für **Heterogenität** der genetischen Krankheiten

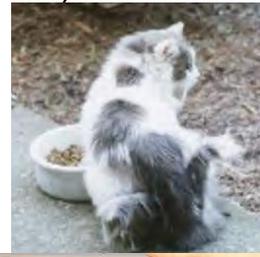
- **Dermatosparaxis (Ehlers-Danlos Syndrom, EDS, Hautschwäche, Kollagenkrankheit):**
 - Störungen der Kollagensynthese und Struktur
 - rezessive Enzym-Mutationen und dominante Prokollagen-Mutationen
 - verschiedene Genmutationen (an dem gleichen Locus oder verschiedenen Genorten) verursachen gleiche (oder sehr ähnliche) klinische Symptome
- **Ursache, Symptome:**
 - Abnormaler Typ (I – IV) von Kollagen-Polypeptiden Genprodukt von mehreren Genen).
 - Abnormale Elastizität der Haut, Hautfalten, brüchige Haut, Risse, Narben, Aorta-Ruptur, lockere Gelenke etc
- **Erbgang:**
 - AR: Schaf, Rind, Pute (Enzym-Mutationen).
 - AD: Pferd, Hund, Katze, Nerz, Kaninchen (Prokollagen-Mutationen, COL5A1,2).

Dermatosparaxis (EDS, Heterogenität) Hautfalten

Budapest,
1888



Enzyme: in Prokollagen
($\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -
Prokollagene) → Kollagen
(COL5A1, 2) Produktion:
Lysil-Oxidase,
Hydroxylase, Prokollagen
Peptidase



PRA beim Hund (genetische Heterogenität)

- **Ursache: mehr als 40 Mutationen** (an den gleichen oder verschiedenen Genorten) – **Polimorphismus (Allelvarianten)**.
- Mutationen in **verschiedenen Zellen und Enzymen der Retina**.
- **Genetische Heterogenität** (innerhalb der Rasse, unter verschiedenen Rassen).
- **Verbreitung:**
 - **Rassendisposition (rassenspezifisch)**
 - **In verwandten Rassen**
 - **In vielen Rassen**
- **Erbgang:**
 - **Autosomal rezessiv (AR): sehr typisch!**
 - **Autosomal dominant (AD): ausnahmsweise.**
 - **X-gebunden (XL): ausnahmsweise.**

PRA beim Hund (phänotypische Variabilität)

- **Manifestation in verschiedene Altersgruppen:**
 - **Angeboren** (bei der Geburt, stabile Entwicklungsstörung).
 - **Jungtiere** (bis 1 Jahr, **frühe** Typen).
 - **Erwachsene** (bis 7-8 Jahren, **späte progressive** Typen).
- **Phänokopie kommt vor: Vitamin-A-Mangel**
- **Verschiedene klinische Symptome** (innerhalb der Rasse, unter verschiedenen Rassen): Blindheiten, Sehstörungen.
 - Geringgradige Blindheit
 - Nachtblindheit (Nyktalopie)
 - Tagesblindheit (Hemeralopie)
 - Photophobie (Photoaversion)
 - Komplette Blindheit

Komplementäre oder epistatische Oligogenie: Kammform beim Huhn (rose-R, walnut, pea-P and simple)



Genotypen:

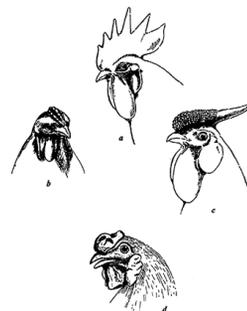
Kammbildung: BdBd
(Bredas-Rasse)

Rosenkamm: BdBd/RR/pp

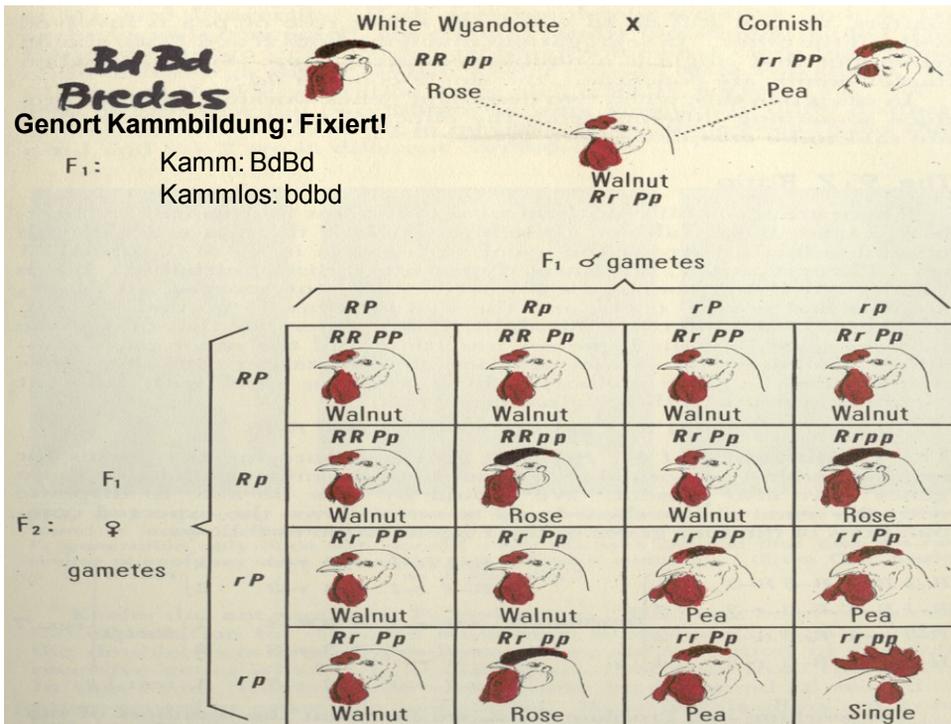
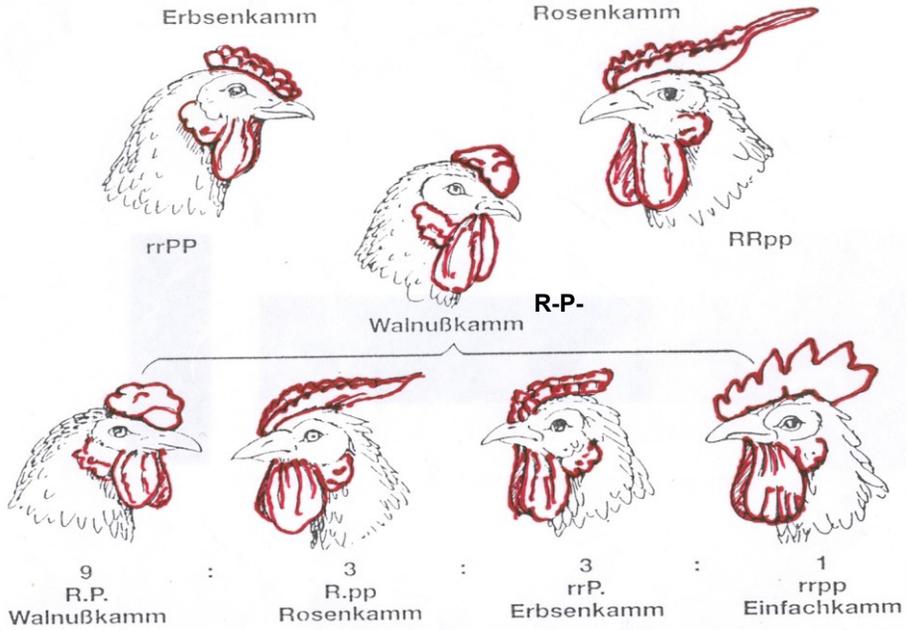
Walnusskamm: BdBd/R-/P-

Erbsenkamm: BdBd/rr/P-

Einfachkamm: BdBd/rr/pp



Kammformen beim Huhn (Erbsen-, Rosen-, Walnuss- und Einfachkamm)

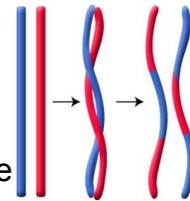


Abweichungen in Genwirkungen: mendelsche Regel sind nicht gültig?

- **Genkopplung (linkage) und Kopplungsbruch (crossing over):** Gene an den homologen Chromosom können gekoppelt oder getrennt von einander sein. Dadurch entstehen neue genetische Varianten (**intrachromosomale Rekombination**).
- **(1) Kopplung:** unvermeidbar, komplette (AB, ab) und bei meisten Arten partial (AB, ab, Ab, aB). Nahe liegende Gene an dem gleichen Chromosom sind eher gekoppelt. **Beispiele:**
 - **Stresskrankheit** (Ryr) und H^a Blutgruppe beim Schwein;
 - Gene für Lockung der Feder (**Struppigkeit**, F, frizzled) und Farbe (weißes Gefieder, I = Inhibition der Pigmentsynthese) beim Geflügel;
 - gekoppelte Gengruppe der **MHC Haplotypen** (major histocompatibility complex, Immunsystem);
 - dominantes **Weiß und Taubheit** (Katze, Hund);
 - **Haarlänge** und Einfarbig beim Kaninchen;
 - **Overo-Schecke** und Megakolon beim Pferd etc.

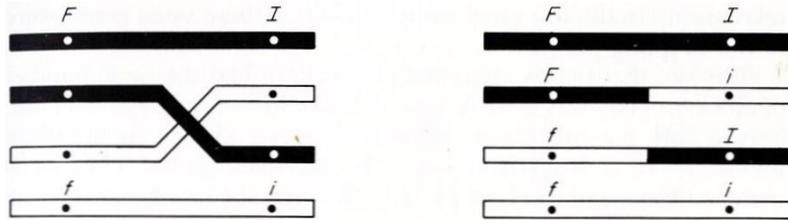
Abweichungen in Genwirkungen: mendelsche Regel sind nicht gültig?

- **Genkopplung (linkage) und Kopplungsbruch (crossing over):** Gene an den homologen Chromosom können gekoppelt oder getrennt von einander sein. Dadurch entstehen neue genetische Varianten (**intrachromosomale Rekombination**).
- **(2) Kopplungsbruch (Crossing over):** Austausch der fern liegenden Genen zwischen homologen Chromosomen in der ersten meiotischen Zellteilung (Gametenbildung) durch Überkreuzung und Reorganisation der homologen Chromosom-Sequenzen.
 - Bildung der **Neukombinationen** der gekoppelten Gene, es kommt sehr häufig vor! Varianzbildung.
 - Auch als Einheit für relative Position der Gene in Genkartierung: Distanzeinheit: **1cM (Morgan)** bedeutet eine neue Kombination während 100 meiotischen Zellteilungen.

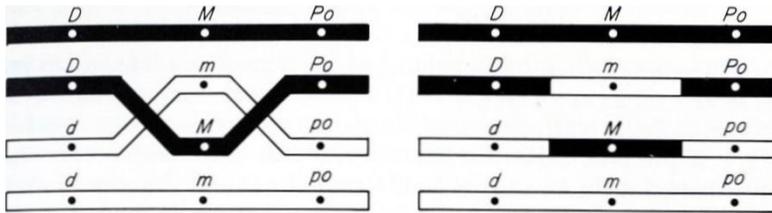


Crossing over: Segregation von gekoppelten Merkmalen
 (Kombination: F-I, f-i → **Rekombination: F-i, f-I (struppig-F, nicht struppig-f, weiß-I, farbig-i).**)

Doppelter crossing over (M-m Austausch)



Einfacher und doppelter Kopplungsbruch der gekoppelten Gene = intrachromosomale Rekombination!



P₁ Frizzled, colored: $\frac{FI}{Fi}$ × Normal, white: $\frac{fI}{fI}$

F₁ ♀♀, Frizzled, white: $\frac{FI}{fI}$ × ♂ Normal, colored: $\frac{fI}{fI}$

Meiosis (4-strand stage)

F₁ Gametes: Parental types: $\frac{F}{f}$ and $\frac{I}{I}$; Cross-over types: $\frac{F}{I}$ and $\frac{f}{f}$

Progeny Phenotypes: Frizzled, colored; Normal, white; Frizzled, white; Normal, colored

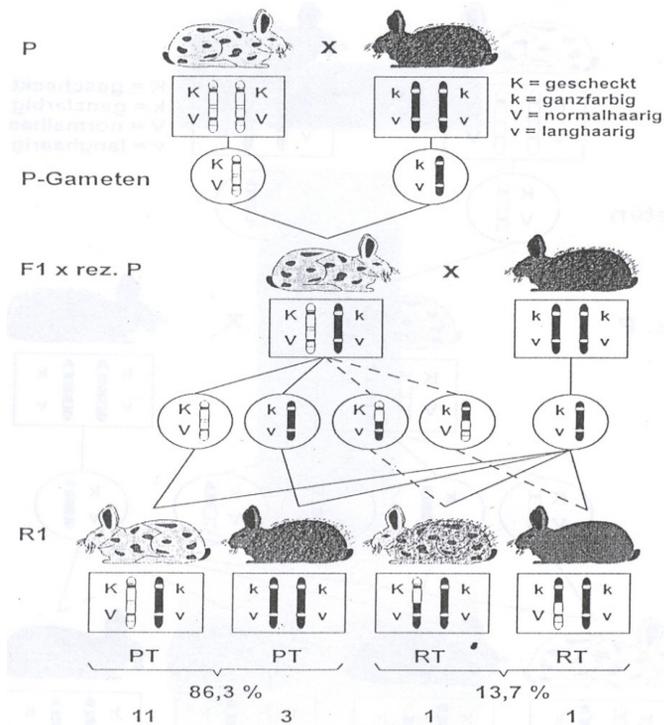
Chickens classified:

Parental combinations	63	63	18	13
	126/157 = 80.3%		31/157 = 19.7%	

Normal, f und weiß, I

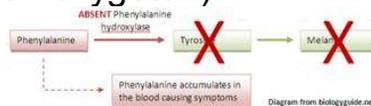
Struppig, F und farbig, i

Gametes of ♂ all alike

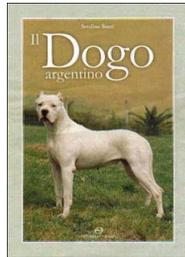


Pleiotropie in der Tierzucht („unerwünschte negative Nebenwirkung“ von dominanten Genen in Homozygoten).

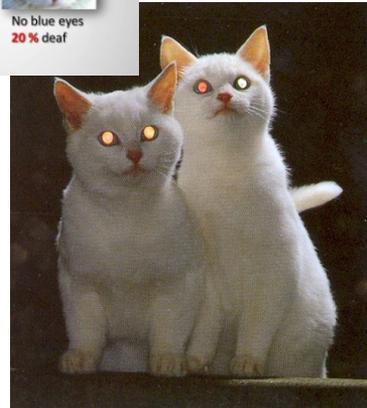
- **Klassische Beispiele:**
 - **Bei Menschen: Phenylketonurie (PKU)**
 - Störung der **Phenylalanin-Metabolismus**
 - Enzymmangel an Phenylalanin Hydroxylase (PAH)
 - **Mentale Retardation**
 - **+ Haar und Hautpigmentierung ist reduziert.**
 - Phenylalanin Diet
 - **Taubheit bei weißen Katzen und Hunden.**



Klassische Pleiotropie (Kopplung der Taubheit und der weißen Farbe bei Katzen und Hunden)



Kopplung ist nicht 100%-ig, unausgeglichen, Kopplungsbruch kommt vor!

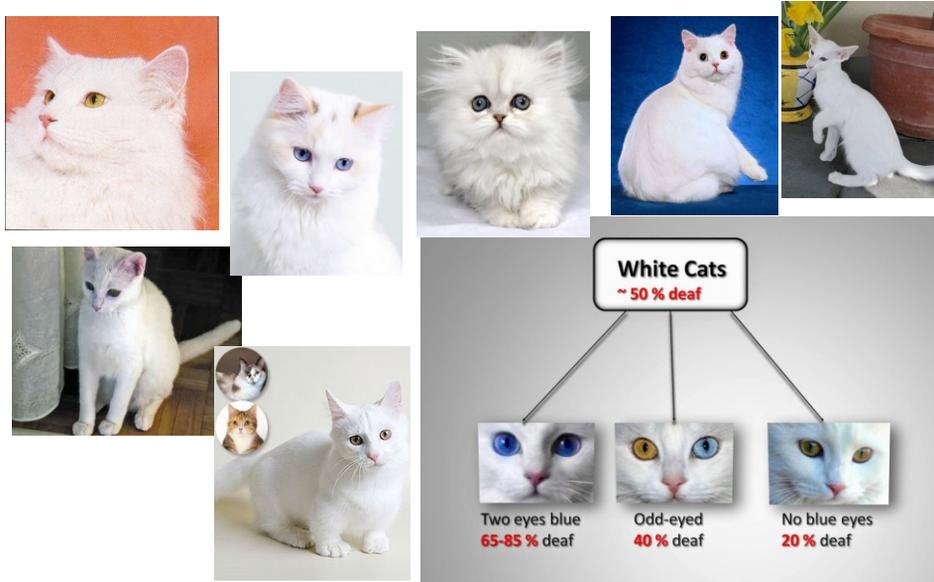


Pleiotropie in der Tierzucht

(„unerwünschte negative Nebenwirkung“ von dominanten Genen in Homozygoten).

- **Dominante letale Genmutationen** (negative Dosiswirkung in Homozygoten)
 - Schwanzlosigkeit – Vitalität/Mortalität bei Katzen (**Manx**)
 - Haarfarbe – Vitalität/Mortalität beim **Pferd** (Weissfohlenkrankheit, dominantes Weiss, Appaloosa - Blindheit)
- **Hornlosigkeit bei der Ziege:**
 - hornlose Homozygoten: weibliche Ziegen (PP) sind Intersexe (Zwitter) und ein Teil der Ziegenböcke steril (**X-gebundene Mutation**).
- **X-gebundenes Fruchtbarkeitsgen beim Schaf (FecX, Fekundität):**
 - Heterozygoten: erhöhte Fruchtbarkeit, Zwillinge.
 - Homozygoten: Unfruchtbarkeit (Sterilität, **negative Dosiswirkung**).

Dominantes Weiß (Main Coon, Ragdoll, Persian, Cymric, Oriental Kurzhaar, Russisch Weiß, Munchkin, Khao Manee etc., Genotypee: WW oder Ww, Kopplung mit Taubheit)



Stummel-schwänzige Manx-Katzen

- Schwanzlosigkeit ist **dominant** (Mx), normalschwänzig (mx) ist rezessiv
- **Homozygote Genotypen (Mx/Mx)** sind immer **letal** (embryonal oder fetal)
- In F₂ Generation - Segregation: 1:2:**1 (letal, früh, prenatal)**
- **Heterozygote** (Mx/mx) ist stummel-schwänzig oder schwanzlos und sie bringen unter einander auch normalschwänzige Kätzchen(25%) (Segregation: 25%:50%:0%). Der Genotyp ist **sichtbar** am Phänotyp!



**Dominante Weisspferde: Camarillo California White Horse
und Franches Montagnes (Genotyp: Ww, white, W4-10 Kit
Genmutationen)**



Fohlen und Erwachsenen



**Heterozygote (Ww): immer weiss.
Penetranz und Expressivität : 100%**
(Fohlen als Ausnahme).
Augen pigmentiert!
**Homozygote (WW): embryonale
Lethalität (Resorbtion).**

Overo (Oo) Weiß-Schecken beim Pferd

- Overo-Weiß ist semidominant (O), nicht Overo-Schecke (o) ist rezessiv
- **Homozygote Genotypen (O/O) sind immer letal**
 - Nach normaler Geburt sterben die Fohlen in einer Woche, postnatal
 - **LWO (letal white overo Fohlen)** bei Paint/Pinto Pferderassen
 - **Kopplung** mit Megakolon (Aganglionose, Hirschsprung-Krankheit)
- In F₂ Generation - Segregation: 1:2:**1 (letal, früh nach der Geburt, postnatal)**
- **Heterozygote (O/o)** ist beschränkt scheckig und sie bringen unter einander auch nicht Schecken (25%) (Segregation: 25%:50%:0%). Der Genotyp ist **sichtbar** am Phänotyp!





Leopard-Schecken (Falabella und Paint Pferd).

Homozygote (Lp//Lp): **Pleiotropie**: Hemeralopie, **Blindheit** (CSNB, congenital stationary night blindness) und **Uveitis** (Kopplung). **ECA1 Lokalisation**: transient receptor potential channel gene or **Melastatin 1 (MLSN1)**



Pleiotropie bei hornlosen Ziegen

- Hornlosigkeit ist **dominant** (P, P=polled), gehört (Hörner, p) ist rezessiv
- **Homozygote Genotypen (P/P)** sind häufig **Intersexe (Zwitter)** aber nicht letal
- In F₂ Generation - Segregation: 1:2:1 (Zwitterbildung, steril, Unfruchtbarkeit, Aspermie)
- **Heterozygote** (P/p) ist hornlos und sie bringen untereinander auch gehörnte Ziegen (25%) (Segregation: 25%:50%:25%). An dem Phänotyp ist der Genotyp **nicht sichtbar!**



FecX Fruchtbarkeitsgen (BMP15, bone morphogenetic protein, GDF9B, growth differentiation factor) **beim Schaf**

- Erhöhte Fruchtbarkeit (Zwillingsfruchtbarkeit, Mehrlinge) ist **dominant** (FECX, FEC=Fekundität), keine Zwillinge (fecx) ist rezessiv. **X-Chromosom-gebundene Vererbung! Auch geschlechtsbestimmtes Merkmal.**
- **Homozygote Genotypen** (nur bei Auen möglich, **FECX/FECX**) sind **steril** (unfruchtbar).
- **Heterozygoten (FECX// fecx) sind fruchtbar** – Heterozygote-Überlegenheit! **Superdominanz, Pleiotropie, dominante und negative Dosiswirkung.**
- **Heterozygote Aue (FX/fx) und Hemizygoten Schafböcke (FX/Y)** bringen untereinander auch **fruchtbare** (50%) und **unfruchtbare** (50%) Weibchen. Segregation:
1(FX/FX):1(FX/Y):1(fx/FX):1(fx/Y)

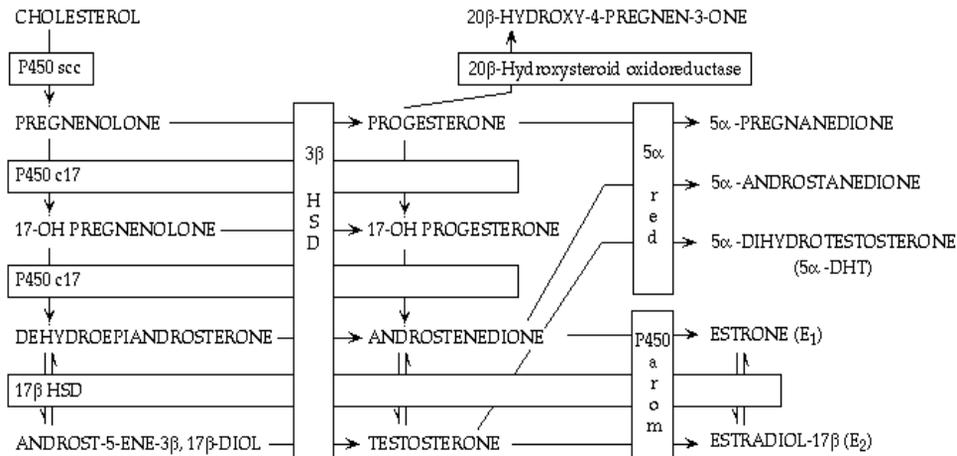


Bestimmung (Determinierung) des Geschlechts

- **Genetische Sex-Determinierung (SD)** durch Genotyp (sex-chromosomal, GSD, CSD)
 - Säugetiere: XX, XY (männlich) System
 - Geflügel: ZZ (männlich), ZW System
 - Verhältnisse: 50-50%, homo- und heterogametische Weibchen und Männchen, XO-Männchen bei Insekten (r Drohn).
- Zu unterscheiden: Genetisches, gonadales, phänotypisches, verhaltensmäßiges **Geschlecht**.
- Männliche Entwicklung und Differenzierung gesichert durch: Y-gebundenes **SRY-Gen**.
- **Allgemeine Tendenz** ist die Entwicklung in weibliche Richtung!
- **Komplikationen** können auftreten:
 - Freemartinismus (bei Kälber von verschiedenem Geschlecht)
 - Intersexualität (geschlecht-chromosomal, XXY, XO, Klinefelter und Turner-Syndrom)
 - TFM- Syndrom (Androgen-Rezeptormangel) etc.

Sex-Determinierung durch Umwelttemperatur (TSD), durch Regulation der Genexpression: P450 Zytochrom-Aromatase (Hemmung oder Stimulation)

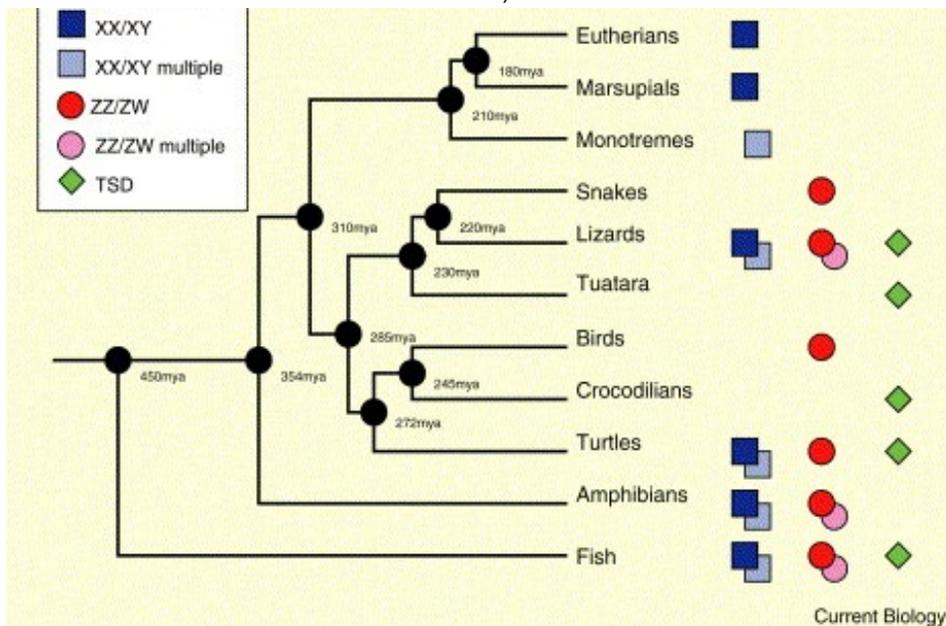
(Krokodile, einige Eidechsen, Schildkröten und Fischarten)



Regulationsschlüssel: Aromatase-Aktivität ist Temperaturabhängig!
(höher bei höheren, niedriger bei niedrigeren Umwelt-Temperaturen!)

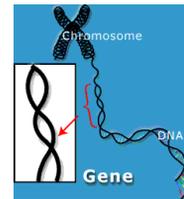
Sex-Determinierung der Wirbeltiere durch Genotyp

(genetisch, sex-chromosomal, GSD, CSD) und durch Umweltfaktoren (Temperatur, TSD)



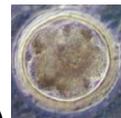
Begriffe und Definitionen betreffs Geschlecht bei Haustieren (Formen)

- **Primäres Geschlecht:** genetisch und chromosomal bestimmt (X, Y, Z, W, **SRY-Gen**, Sex determinierende Region am Y-Chromosom): chromosomal-genetisches Geschlecht.
- **Sekundäres Geschlecht:** gonadal bestimmt (**Gonaden**, Keimdrüsen, **Eierstöcke**, **Hoden**): gonadales Geschlecht.
- **Tertiäres Geschlecht:** Welche **Geschlechtsorgane** (weibliche, männliche, beide) sind **am Exterieur** vorhanden, phänotypisches Geschlecht.
- **Quartäres Geschlecht:** **Verhaltensmuster**
- **Geschlechtsdimorphismus.**

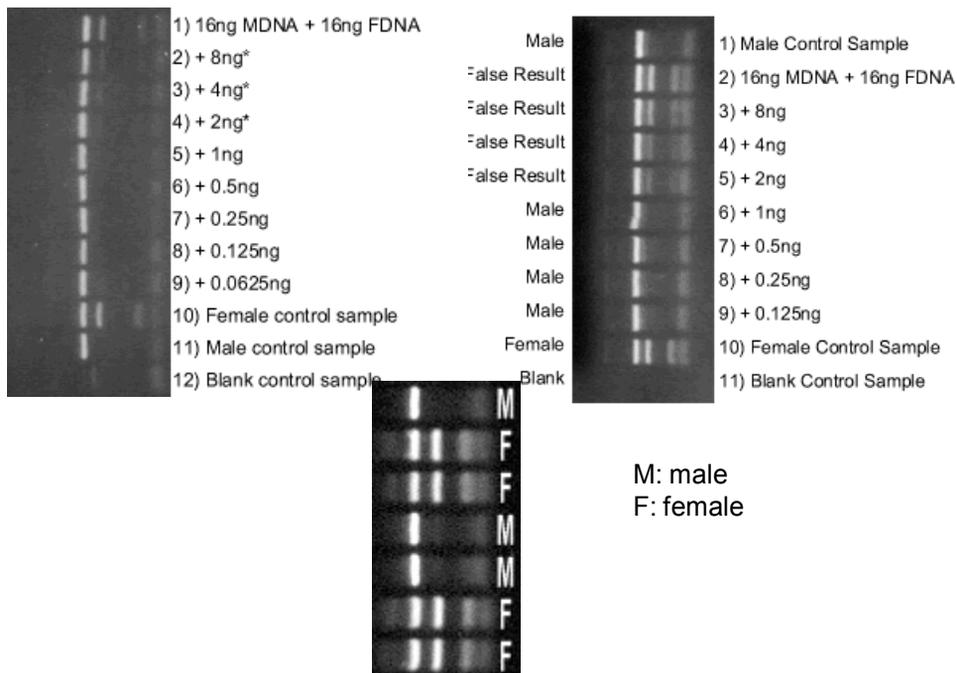


Begriffe und Definitionen betreffs Geschlecht bei Haustieren (Verhältnisse)

- **Geschlechtsverhältnisse** der Säugetierpopulationen ändern sich während der Lebensphasen:
 - Bei der **Befruchtung: Zygote-Stadium**, männlich/weiblich je **50% (Zufallserscheinung)**.
 - Bei der **Geburt: Neugeborene**, männlich/weiblich kann sich ändern wegen embryonalen und fetalen Verluste, Resorption, Mortalität, Aborte (**Verschiebung** in Geschlechtsverhältnis ist **möglich**).
 - In verschiedenen **Altersgruppen im Laufe des Lebens** (menschliche Eingriffe, Selektion, Schlachtung, weibliche Tiere leben länger usf.) **große Unterschiede**.



DNS Sex-Nachweis bei geschlechtsmonomorphen Vögeln



Geschlechtsgebundene Merkmale und Vererbung

- **Geschlechtschromosomen gebundene Vererbung (XLD XLR, YL) und Merkmale, X(Z)-gebundene Vererbung:**
 - Uniformität, Reziprozität und Segregation sind nur beschränkt gültig
 - Y-Chromosomen: Gene selten! Haarige Ohren, SRY-Gen (sexbestimmende Region an Y-Chromosom)
 - X(Z)-Chromosomen: häufiger, Merkmale und Krankheiten
- **Geschlechtsbestimmte Vererbung und Merkmale:**
 - Vererbung durch beide Geschlechter aber Genexpression nur in einem der Geschlechter.
 - Beispiele: Milch- und Eiproduktion, Kryptorchismus, white heifer disease bei Shorthorn-Rind, FecX und FecB Fruchtbarkeitsgene beim Schaf.
- **Geschlechtsbeeinflusste Vererbung und Merkmale:**
 - Vererbung und Expression in beiden Geschlechtern, aber abweichend.
 - Beispiele: Rennleistung bei Pferden, Bemuskelung, Fleischproduktion, Hornung beim Dorset-Schaf.



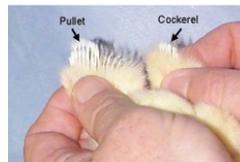
Sex-Sortierung der Eintagsküken

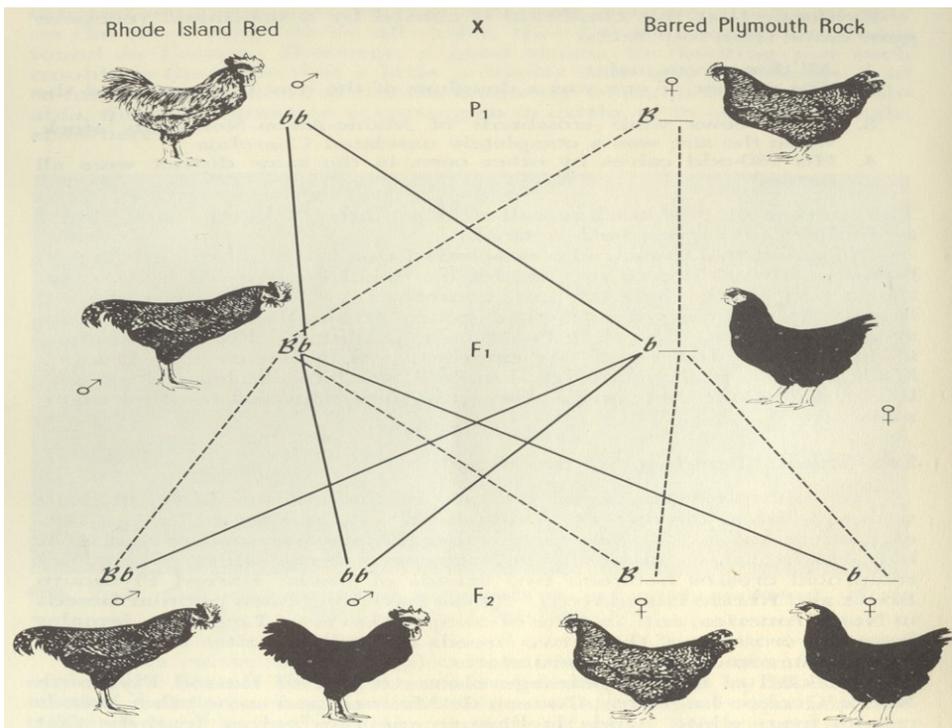
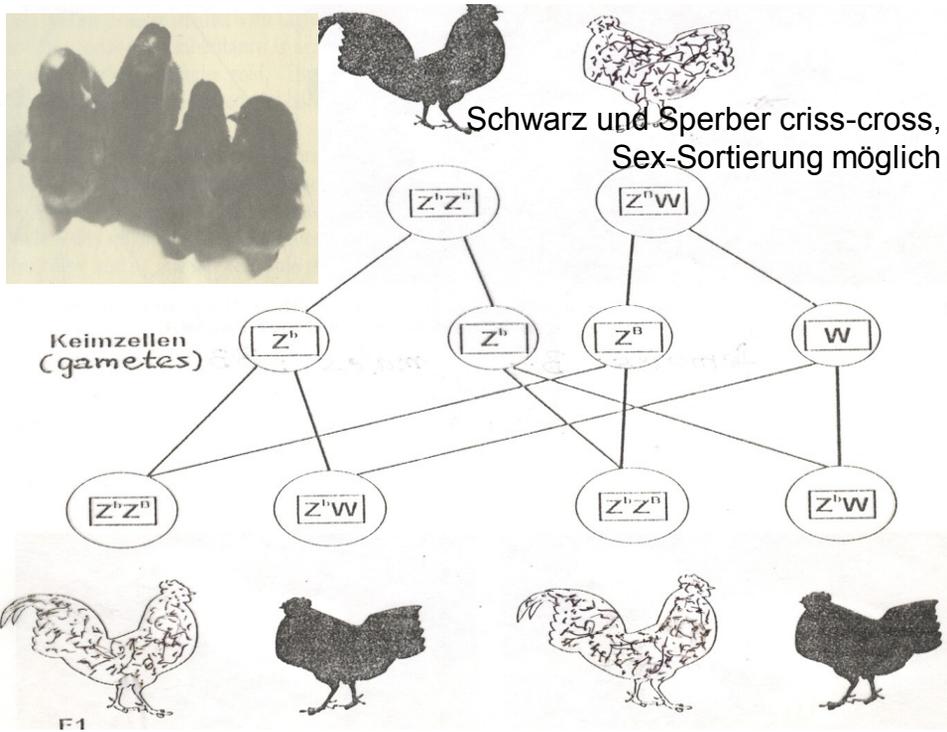
- **Phänotyp: Kloake-Beobachtung** (stärkere Geschlechtsauswölbung bei Männchen).
- **Z-gebundene Vererbung (Gene für Federfarbe und Federwachstum):**
 - **Erster Schritt: Züchtung homozygotischer Elternlinien!**
 - in Kreuzungen für Legehybridherstellung: **Männchen sind immer rezessive Homozygoten**, Weibchen dominante Hemizygoten.
 - **Criss-cross (reziproke) Vererbung** (der Hahn zeigt sich in weiblichen Nachkommen).
 - **F1 zeigt keine Uniformität**, trennbar nach dem Geschlecht!



Sex-Sortierung der Eintagsküken durch Z-gebundene Vererbung

- **Z-gebundene Gene für Sex-Sortierung der Küken**
 - **Silber(S-)/Gold(ss):** Kreuzung von Leghorn, Rhode Island, New Hampshire Hahnenlinien × Wyandotte, Sussex, White Rock Mutterlinien; $Z^S Z^S$ Hähne × $Z^S W$ Hennen → $Z^S W$ Hennen + $Z^S Z^S$ Hähne.
 - **Schnelle (kk) und langsame (K-) Befiederung:** schnelle $Z^k Z^k$ Hähne × langsame $Z^K W$ Hennen → $Z^K W$ Hennen + $Z^K Z^k$ Hähne.
 - **Bänderungsmuster (B-, gesperbert) und schwarz (bb)** sowohl Gen-Dosis, als auch Dominanz genutzt: Rhode island oder New Hampshire schwarze Männchen ($Z^b Z^b$) × gesperberte Plymouth Blausperberhennen ($Z^B W$) → $Z^b W$ Hennen + $Z^B Z^b$ Hähne.





Dosiswirkung bei Z-gebundener Vererbung: Autosex-Merkmal

- **Autosex-Merkmal:** homo- und heterogametische Geschlechter (Homo- und Hemizygoten) unterscheiden sich in Farbe wegen **Dosiswirkung**.
- In allen Generationen **verschiedene Geschlechtsfarben** schon bei Jungtieren und auch bei Erwachsenen.
- Genetisch reine homozygotische Linie, Autosex-Gene:
 - Blausperberhuhn (Hähne heller! B-, BB, Männche heller)
 - Texan und King Tauben (Inhibitor-Faktor, I-, II, Männchen heller)
 - Graugefieder (sd-, sdsd) bei Gans (homogametische Männchen sind grauer!)
- Nicht verwechseln mit Geschlechtsdimorphismus!



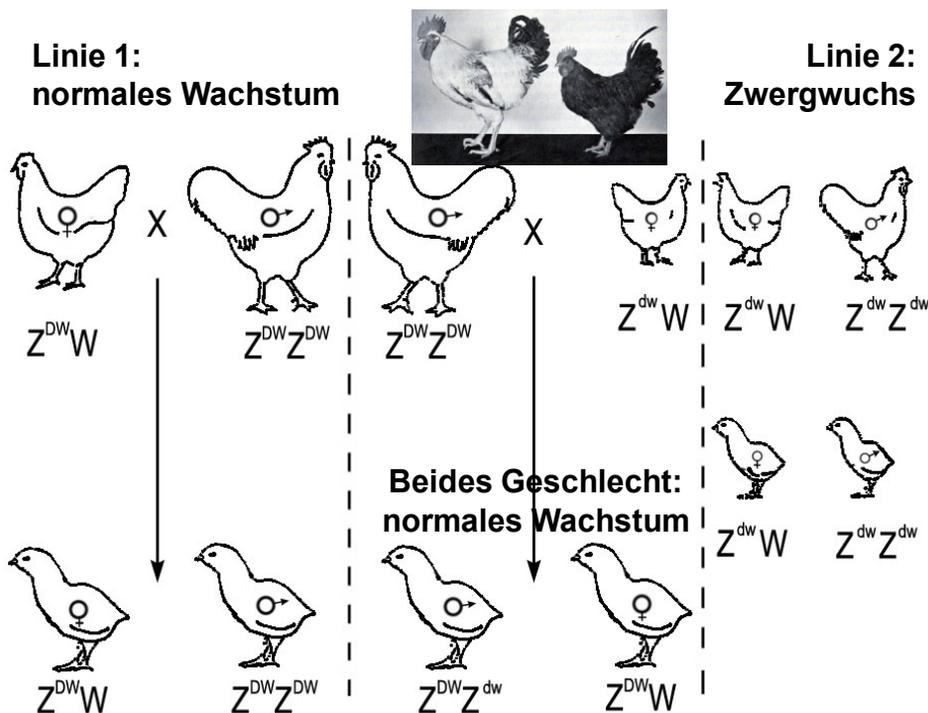
Auto-Sex-Hühnerrassen: Plymouth, Welbar, Gold Legbar



Eintag-Küken

Z-gebundene Vererbung für Züchtung einheitlicher F1-Generationen

- **Uniformität der F1** in beiden Geschlechtern: wenn **Männchen sind dominante Homozygoten!**
- **Zwergwuchs (rezessiv, dwarfism, dw, Z-gebunden) beim Huhn (Masthühner)** : kodiert STH Rezeptoren:
 - $Z^{dw}W$ Zwerg-Hennen \times $Z^{Dw}Z^{Dw}$ schnell wachsende Hähne \rightarrow F1: $Z^{Dw}Z^{dw}$, $Z^{Dw}W$.
 - Zwerghennen sind „ökonomisch, Körpergrößenreduzierung variierend 10 bis 30 %.
- **Später Weiß (Silber, Sd, dominant) bei Gänsen:** graue Weibchen (sd-) \times weiße Gänseriche (SdSd) \rightarrow F1: Sdsd, Sd-, beides Geschlecht wird weiß für Federproduktion, einheitliches Gefieder.



X-gebundene Vererbung bei Säugetieren

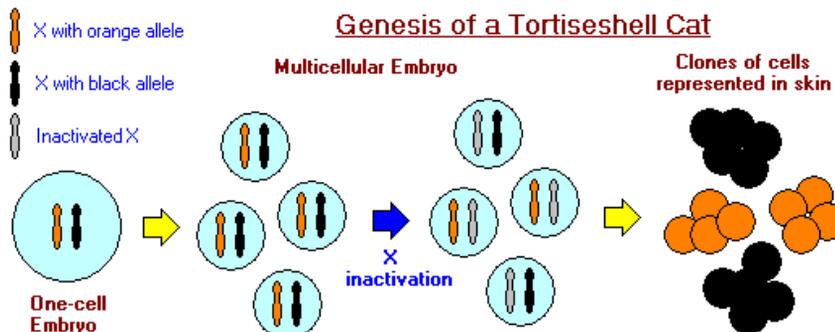


- **Orange (Rot) ist X-gebunden** nur bei Katzen, dominant und 100% penetrant (X^OX^o).
- **Schildpattfärbung** bei Katzen bedeutet: bikolor: **Rot + Schwarz** (oder andere nicht rote Farbe) **bei Heterozygoten Kätzinnen** (X^OX^o)
- Durch **X-Inaktivierung und Gendosis-Kompensation** sind die heterozygoten weiblichen Katzen immer Schildpatt.
- **Calico Katzen** sind Triukolor: Schildpatt + Weiß
- Ausnahmsweise sind auch Kater Schildpatt: bei XXY Klinefelter Syndrom, und bei Mosaik-Organismen (XX/XY Zell-Linien)
- **FecX(l)** Inverdale Fekunditätsgen beim Schaf: **negative Dosiswirkung**, bei Homozygoten Eierstockssterilität tritt auf.



Schildpattfärbung (calico) bei Katzen: in **XOXo Heterozygoten**, die X-gebundene dominante ORANGE zeigt sich zweifarbig) wegen **X-Inaktivierung und Gendosiskompensation**.

Zufälligerweise je 50-50 % der mütterlichen und väterlichen X-Chromosomen werden in weiblichen Körperzellen, damit die verschiedenen Gendosen der „XX“ und „XY“ Genotypen werden ausgeglichen.

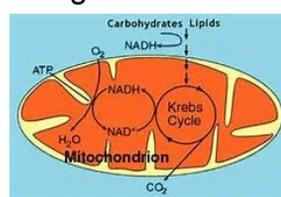
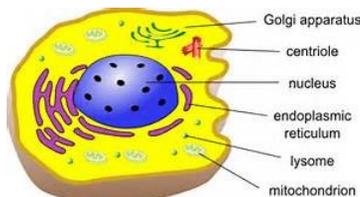


X-gebundene Vererbung bei Säugetieren: Krankheiten

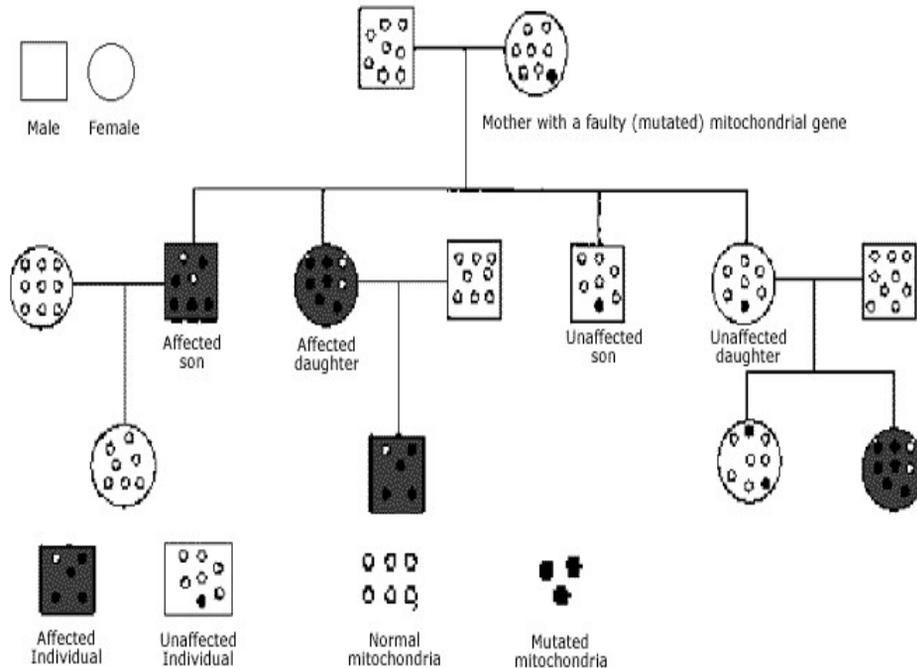
- **X-gebundene Krankheiten (rezessiv-XLR und dominant-XLD).**
- XLR und XLD – schwer erkrankt sind die männlichen Hemizygoten!
- XLD – die Weiblichen (Heterozygoten) sind weniger erkrankt wegen 50% X-Inaktivierung (die Mutation ist bis 50% inaktiviert)
 - **Hämophilie (h)** bei Hunden, VIII-, IX-Blutgerinnungsfaktor.
 - **Nephritis** (XLR und XLD): Samoyed, Spaniel.
 - **Tremor** (shaker disease, Zitterkrankheit): Hypomyelinogenese, Spaniel.
 - **Muskeldystrophie**, Duchenne Muscular Dystrophy (MD-XLD, Dystrophie): Golden Retriever, Belgischer Schäferhund.
 - **Immunschwäche-SCID-XL** beim Hund (basset hound).
 - **PRA** (progressive Retina-Atrophie) nur selten beim Hund.
 - **Letale Genmutationen** bei Hemizygoten: bei Säugetieren antimaskuline (bei Geflügel antifeminine) Letalfaktoren.

Uniparentale Vererbung: maternale Vererbung (1)

- **Expression in beiden Geschlechtern aber nur die Mutter von beiden Eltern vererbt!**
- **Maternale Vererbung erfolgt durch mtDNS:**
 - Nur die **Eizelle** hat Zytoplasma und Mitochondrien mit DNS (**mtDNS**) (In Samenzellen keine mtDNS!)
 - **mitochondriale Krankheiten** (Muskeldystrophie) vererben sich über Mutter (Eizelle)
 - nicht verwechseln mit **maternaler Wirkung!**
 - **mtDNS Mutation** der anscheinend gesunden Eltern vermehrt sich in der Nachkommengeneration



Maternale (mitochondriale, zytoplasmatische) Vererbung



Uniparentale Vererbung: Genomiale Imprinting (2)

- Expression erfolgt in beiden Geschlechtern aber nur eine von Eltern (Vater oder Mutter) vererbt die **aktive Form** des Genes!
- **Genomiale Imprinting** bedeutet eine **Geninaktivierung** während der Gametenbildung in einem der Geschlechtern.
- Es kann **maternal** (mütterlich) oder **paternal** (väterlich) vorkommen.
- **Beispiel: Muskelhypertrophie-Gen (Callipyge, CLPG)** beim Schaf.
- **Erbgang: autosomal dominant (CLPG)**

„Callipyge“ Muskelhypertrophie beim Schaf

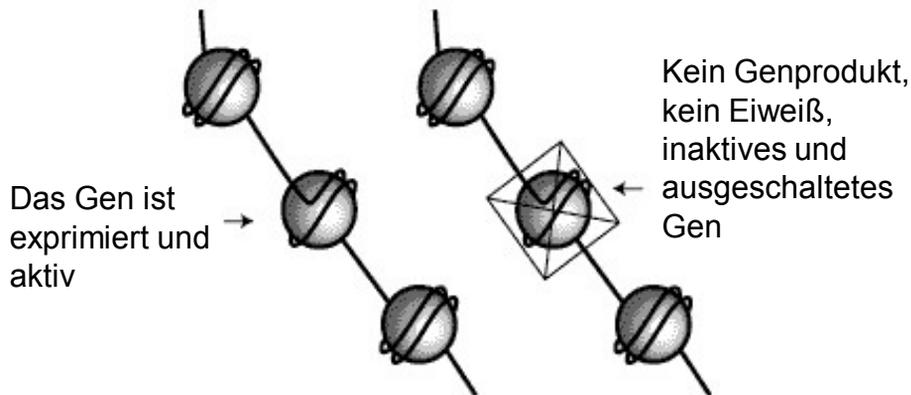
- Natürliche Mutation für Muskelwachstum und Entwicklung
- Größere Schlachtausbeute und bessere Fleischqualität
- Besonders im Oberschenkel, Becken- und Lendenbereich
- Doppellender-Phänotyp beim **Texel-Schaf**
- Die Mutation ist bisher noch nicht völlig geklärt



Uniparentale Vererbung: Genomiale Imprinting (2) Callipyge (CLPG) beim Schaf

- **3 Allelvarianten** kommen an dem gleichen Genort vor:
 - **1. CLPG^P** – vom **Vatertier**
 - **aktiviert** (reaktiviert) während der Spermatozytenbildung (Spermatogenese in Hoden),
 - **dominanter Erbgang**,
 - **exprimiert in** Körperzellen (**Muskulatur**) in beiden Geschlechtern der Nachkommengeneration (Auen und Widder sind stark bemuskelt).
 - **2. clpg** - kein Mutant-Gen, keine Muskelhypertrophie in Homozygoten (clpg/clpg).
 - **3. CLPG^M** – vom **Muttertier**
 - **inaktivierte Form (imprinted)** des dominanten Genes während der Eizellenbildung (Oogenese in Eierstöcken),
 - es wird **nicht exprimiert** in Körperzellen der Nachkommen.

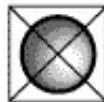
Genomiale Imprinting



Erklärung:



Normales (aktives)
Gen



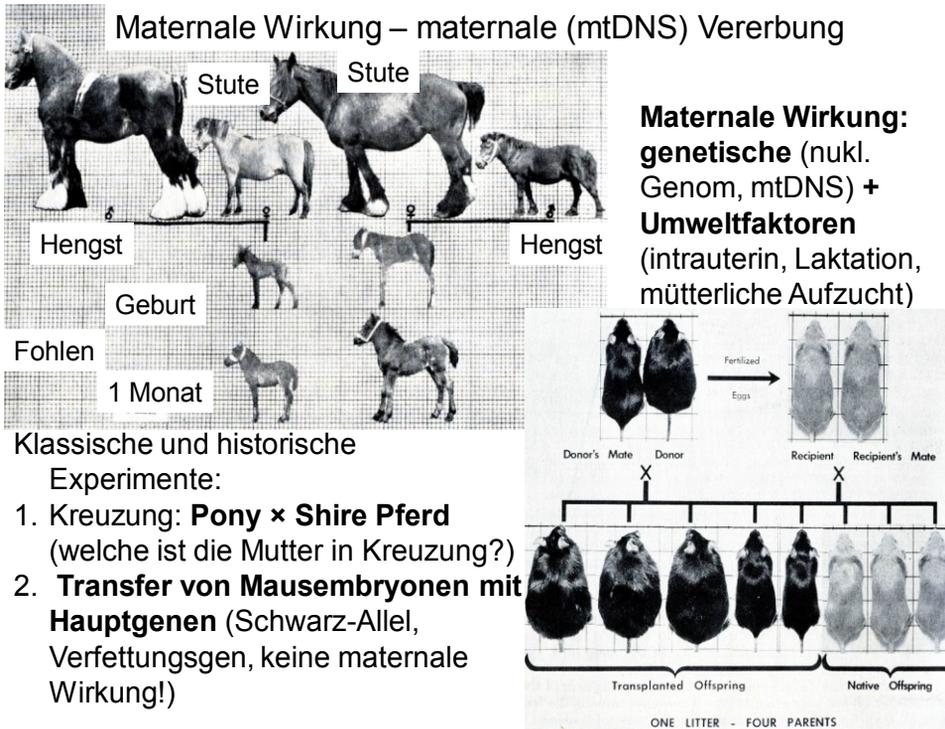
Inaktiviertes
(imprinted) Gen

Zucht für „Callipyge“ Muskelhypertrophie beim Schaf

- **Phänotyp:** Schafböcke und Auen sind gut/stark **bemuselt**, besonders an hinteren Körperteilen („Doppellender“)
- **Genotyp:** **CLPG^P//clpg** (Heterozygote) oder **CLPG^M//CLPG^P** (Homozygote)
- **Das exprimierte Allel (CLPG^P)** kommt immer vom Vattertier (**Widder**).
- **Zucht:**
 - **Genotyp der Vattertiere:** Homozygoten fixiert (**CLPG^P// CLPG^P**).
 - **Genotyp der Mutterschafe:** (vollkommen egal)



Maternale Wirkung – maternale (mtDNS) Vererbung



Maternale Wirkung:
genetische (nukl. Genom, mtDNS) +
Umweltfaktoren (intrauterin, Laktation, mütterliche Aufzucht)

Klassische und historische Experimente:

1. Kreuzung: **Pony × Shire Pferd** (welche ist die Mutter in Kreuzung?)
2. **Transfer von Mausembryonen mit Hauptgenen** (Schwarz-Allel, Verfettungsgen, keine maternale Wirkung!)

ONE LITTER - FOUR PARENTS

Wir fassen zusammen: wo waren die Mendelschen Regel nicht gültig?

- **Expressivität**
- **Penetranz**
- **Multiple Allelen, Allel-Polymorphismen**
- **Epitasis (interlokale Geninteraktionen)**
- **Komplementäre und epistatische Oligogenie**
- **Genetisch Heterogenität**
- **Kopplung und Kopplungsbruch (linkage und crossing over (intra-chromosomale Rekombination!))**
- **Pleiotropie (andere „Seiteneffekte“ von Genen“)**
- **Sex-Chromosom (X, Z)-gebundene Vererbung**
- **Uniparentale Vererbung:**
 - **genomiale Imprinting,**
 - **maternale = mitochondriale – mtDNS Vererbung**

Prüfungsfragen

Mendelsche Genetik und Regel

Ausnahmen der Mendelschen Regel: : Expressivität, Penetranz, Allelpolymorphismus, Pleiotropie, Epistasie, Superdominanz, X-gebundene Vererbung

Ausnahmen der Mendelschen Regel: Kopplung, Kopplungsbruch, uniparentale Vererbung (genomiale Imprinting, maternale-mtDNS) Sexdeterminierung in Säugetieren und Vögel (Geschlechtsverhältnis, primäres-, sekundäres-, tertiäres Geschlecht)

Geschlechtsgebundene Merkmale und Vererbung

Geschlechtsbestimmte Merkmale und Vererbung

Geschlechtsbeeinflusste Merkmale und Vererbung

Geschlechtssortierung der Eintagsküken (aufgrund Kloake, Gefiederfarbe und Wachstum)

Autosex-Merkmal bei den Geflügelarten