

## Kurzer geschichtlicher Abriss der Genetik: ...alles begann mit Erbsen...

Den Grundstein zur modernen Vererbungslehre legte der Augustinermönch Gregor Johann **Mendel**. Er experimentierte mit reinrassigen Erbsenlinien und beobachtete, wie sieben unterschiedliche Merkmale an Nachkommen weitergegeben wurden. Die Ergebnisse seiner Arbeiten ermöglichten ihm, bestimmte Grundregeln der Vererbung zu verstehen. Er fasste die Ergebnisse seiner Kreuzungsversuche in drei Grundregeln zusammen: den „Mendel’schen Regeln“ (1865).

Die zellulären Mechanismen der Vererbung haben Walter S. **Sutton** 1903 und Theodor **Boveri** 1904 in ihrer Chromosomentheorie zusammengefasst (= „*Der materielle Träger der Vererbung befindet sich in ‚anfärbbaren Kernkörperchen‘*“). Der Ansatz, dass Chromosomen die Träger des Erbmaterials sein könnten, wurde ab 1907 von Thomas **Morgan** an *Drosophila melanogaster* (einer Taufliegenart) weiterverfolgt und es gelang ihm, Gene als Träger von Erbanlagen an bestimmten Stellen der Taufliegen-Chromosomen zu lokalisieren (Nobelpreis für Medizin, 1933).

In den 30er Jahren machte sich ein neuer Zweig der Genetik, die Molekularbiologie, zur Aufgabe, die chemische Natur der Gene aufzuklären.

In Experimenten mit Bakterien und Viren in den 40er und 50er Jahren entpuppte sich das Molekül Desoxyribonukleinsäure (DNS, DNA) als Träger der Erbanlagen. Schließlich waren es 1953 Francis **Crick**, Rosalind **Franklin** und James **Watson**, die die Doppelhelixstruktur der DNA entdeckten. Demnach ist das DNA-Molekül ein dreidimensionaler, spiralförmiger Doppelstrang, in dessen Inneren sich die vier Basen immer jeweils zu zweit zusammenschließen (Watson, Crick, Nobelpreis 1962). Ende der 60er Jahre hatte man den genetischen Code dann entschlüsselt: Die Reihenfolge der DNA-Basen in einer funktionellen Einheit (dem Gen) wird dabei in die Reihenfolge der Aminosäuren übersetzt, aus denen sich dann ein Protein zusammensetzt; jeweils drei Basen codieren für eine Aminosäure.

Mitte der 70er entwickelten Allan **Maxam** und Walter **Gilbert** (1977) sowie Frederick **Sanger** (1977) verschiedene Methoden, um die Reihenfolge der DNA-Basen zu ermitteln.

In den 70er Jahren expandierte die Molekularbiologie aufgrund der technischen Entwicklungen und Möglichkeiten beinahe explosionsartig. So war es möglich,

- menschliche DNA-Stücke in kurzer Zeit für Laborzwecke in einem fremden Organismus zu vervielfältigen (= Klonierung),
- die Reihenfolge der Nukleobasen eines DNA-Stückes zu ermitteln (= Sequenzierung), und
- Position und Abstand von Genen innerhalb eines Genoms zuzuordnen (= Kartierung).
- Ende der 80er Jahre wurde die PCR (Polymerase Chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion) beschrieben, die die Vermehrung eines DNA-Stückes auch *in vitro* ermöglicht.

Der „genetische Fingerabdruck“ wurde 1984 von Alec **Jeffreys** entwickelt, und bald darauf folgten die ersten gentechnisch veränderten Tiere (1987 wurde die „Harvard-Krebs-Maus“ als erstes Tier patentiert). 1990 schließlich startete das „Human Genome Project“ (**HUGO**), ein Großforschungsprojekt mit ehrgeizigem Ziel: Forscherteams auf der ganzen Welt wollten bis zum Jahr 2003 das gesamte menschliche Erbgut entschlüsselt haben. 1995 wurde das Erbgut des Bakteriums *Haemophilus influenzae* als erster Mikroorganismus komplett entziffert. Das erste genetisch entschlüsselte Tier war 1998 ein Fadenwurm, im Jahre 2000 folgte die Fruchtfliege, und 2002 das Genom der Maus. Das „Human Genome Project“ wurde 2003 abgeschlossen, das menschliche Erbgut war entschlüsselt und eine erste Genomlandkarte, auf der die Abfolge der DNA-Basen eingetragen war, wurde veröffentlicht. Die große Herausforderung jedoch, die Funktion aller 30–40 000 Gene im Humangenom aufzuklären einschließlich der Identifizierung molekular-biologischer Pfade der Krankheitsentstehung, bleibt noch bestehen.

Auch wenn die Mendel'schen Regeln im Prinzip heute noch Gültigkeit besitzen, so beschreiben sie ausschließlich den Phänotyp, also die sichtbaren Eigenschaften eines Organismus (im Gegensatz zum Genotyp, also der genetischen Zusammensetzung). Mendel kannte weder den Begriff der Gene noch den der Chromosomen. Die biochemische Grundlage der Vererbung war ihm somit nicht bekannt. Auch wurden seither diverse genetische Phänomene entdeckt und beschrieben, aufgrund derer ein Erbgang auch von seinen „Regeln“ abweichen kann, wie zum Beispiel die Genkopplung (► S. 150), der Einfluss von Epigenetik (► S. 164) und die extrachromosomale Vererbung (► S. 164). Mendels Beobachtungen müssen deshalb auch durch die vielen weiteren Erkenntnisse im 20. Jahrhundert bis hin zur heutigen Gentechnik und Gentherapie erweitert werden.

Basierend auf heutigem Wissensstand umfasst die Molekulargenetik die biochemischen Grundlagen der Vererbung wie den Aufbau des Erbmaterials und seine Funktion innerhalb von Zelle und Gesamtorganismus sowie seine Schädigung oder die Störung der biochemischen Abläufe. Diese Aspekte sind in den ersten Kapiteln dieses Buches beschrieben, um ein molekular-biologisches Verständnis für die weiteren Kapitel zu gewährleisten.

Die Mendel'schen Regeln, die Kopplung und Kartierung von Genen sowie die Populationsgenetik, die Epigenetik und die genetische Prägung werden zur Formgenetik gerechnet und sind in den späteren Kapiteln behandelt.

# 1 Die kleinste Einheit des Lebens – die Zelle

Die Zelle ist die kleinste Einheit des Lebens, in der sich sämtliche Grundfunktionen des Lebens wie Stoffwechsel, Wachstum, Bewegung und Vermehrung nachweisen lassen. Gemäß dieser Definition bezeichnet man auch Viren nicht als Zellen, denn sie besitzen keinen eigenen Stoffwechsel. Alle Lebewesen setzen sich aus einer oder mehreren Zellen zusammen.

Man teilt heute alle Lebewesen in die drei so genannten Urreiche ein: **Bakterien**, **Archaea** (die Archaeobakterien) und **Eukaryoten**. Viele Archaeobakterien bewohnen extreme Standorte wie heiße, saure Quellen, Salzlaken, Sümpfe oder die Tiefsee, sie werden daher auch als Extremophile bezeichnet. Sie besitzen wie die Bakterien keinen Zellkern, ihre DNA (Desoxyribonukleinsäure) enthält aber auch Gene, die nur bei Eukaryoten vorkommen. Archaea vereinigen also Eigenschaften von Bakterien (wie z. B. verschiedene Stoffwechselleistungen) mit Eigenschaften von Eukaryoten (vor allem im Aufbau der Gene). Deswegen werden sie heute in der Zellbiologie nicht mehr wie früher den Bakterien zugeordnet, sondern als eigenes Urreich eingestuft. Da jedoch Bakterien und Archaea keinen Zellkern besitzen, fasst man sie häufig doch noch unter der Bezeichnung **Prokaryoten** zusammen.

## 1.1 Die Zelle von Prokaryoten und Eukaryoten

**Prokaryoten** (Einzeller, Archaea und Bakterien) besitzen keinen definierten Zellkern und keine Zellmembran. Die DNA (Desoxyribonukleinsäure) liegt als Nucleoid (kernähnlicher Bereich, jedoch ohne Kernmembran) frei im Zellplasma vor. Häufig existieren noch zusätzliche DNA-Moleküle in Form von Plasmiden (= extrachromosomale DNA-Moleküle), die unabhängig vom Bakterienchromosom vervielfältigt und bei der Fortpflanzung weitergegeben werden können. Prokaryotische Zellen sind nicht kompartimentiert und enthalten keine Zellorganellen wie z. B. Chloroplasten, Mitochondrien oder Golgi-Apparat (▣ Tab. 1.1).

**Eukaryoten** (Vielzeller) werden traditionell in die Reiche der mehrzelligen Tiere, Pflanzen und Pilze eingeteilt. In den Zellen von Eukaryoten befinden sich Zellorganellen, die unterschiedliche Funktionen ausüben. Im Gegensatz zu Prokaryoten sind Eukaryoten auch in der Lage, aus derselben DNA-Information durch alternatives Spleißen (s. a. ► S. 92) unterschiedliche Proteine herzustellen (▣ Tab. 1.1).

## 1.2 Die Zellorganellen von Eukaryoten

Die Zellen von Eukaryoten sind durch die Kompartimentierung komplizierter gebaut als Prokaryoten (▣ Tab. 1.1). Eukaryoten besitzen einen Zellkern mit einer definierten Kernmembran, in dem sich die DNA befindet, sowie weitere funktionelle Bereiche (Zellorganellen), die ebenfalls durch Membranen vom Zellplasma abgegrenzt sind. Zu den Zellorganellen gehören die Mitochondrien, die Chloroplasten (bei Pflanzenzellen), das endoplasmatische Retikulum, der Golgi-Apparat und die Lysosomen. Mitochondrien und Chloroplasten besitzen eigene Genome, die für

▣ **Tab. 1.1:** Wesentliche Merkmale von pro- und eukaryotischen Zellen.

	<b>Prokaryot</b>	<b>Eukaryot</b>
<b>Zellkern</b>	kein „echter“ Zellkern	besitzen Zellkern
<b>DNA und ihre Lokalisation</b>	liegt als freies, in sich geschlossenes, dichtes Molekül im Cytoplasma; ist nicht mit Proteinen bedeckt	liegt in Form von Chromosomen vor (=Komplex aus DNA und Proteinen); die DNA ist – von einer Membran eingeschlossen – im Zellkern
<b>DNA-Code</b>	ist fortlaufend	besteht aus Introns und Exons
<b>Mitochondrien</b>	nicht vorhanden	vorhanden
<b>Endoplasmatisches Retikulum</b>	nicht vorhanden	vorhanden
<b>Chloroplasten</b>	nicht vorhanden	vorhanden in Pflanzenzellen
<b>Zellwand</b>	vorhanden (Cytoplasmamembran, meist zusätzlich von fester Zellwand umgeben)	<u>tierische Zellen:</u> Cytoplasmamembran aus Lipid-Doppelschicht mit eingelagerten Proteinen, feste Zellwand nicht vorhanden; <u>in Pflanzenzellen:</u> feste Zellwand vorhanden (mit Zellulose als Grundgerüst)

diese Organellen wichtige Proteine kodieren, sie sind jedoch nicht unabhängig vom Genom des Zellkerns.

### **Mitochondrien**

Mitochondrien kommen im Cytoplasma aller tierischen und pflanzlichen Zellen vor. Sie sind von einer Doppelmembran umgeben und besitzen ein eigenes Genom in Form einer ringförmigen DNA mit eigenständigem Teilungszyklus (s. a. ▶ S. 77, ▶ S. 155). An der inneren, stark gefalteten Membran (Cristae = Einstülpungen) sind die Enzymkomplexe der Atmungskette lokalisiert. Diese Enzyme wandeln die durch den chemischen Abbau energiereicher Verbindungen freiwerdende Energie in ATP (Adenosintriphosphat) um. Die physiologische Rolle der Mitochondrien ist also die Umwandlung der chemischen Energie (aus Fetten und Kohlenhydraten der Nahrung) in eine für die Zelle nutzbare Energieform (ATP). Mitochondrien sind für den Zellstoffwechsel lebenswichtig, man bezeichnet sie deshalb auch als „Kraftwerk“ der Zelle.

## Chloroplasten

Chloroplasten finden sich nur in pflanzlichen Zellen. Sie sind wie die Mitochondrien von einer Doppelmembran umgeben und besitzen ein eigenes Genom (s. a. ▶ S. 27, ▶ S. 48). Im Innenraum sind die so genannten Thylakoide (flache Platten) angeordnet. Die Thylakoidmembranen enthalten verschiedene Pigmente, vor allem den grünen Farbstoff Chlorophyll und die Enzymkomplexe, die die Umwandlung der Energie des Sonnenlichts in chemische Energie ermöglichen (= Produktion von ATP aus ADP und Phosphat). Sie sind Orte der Photosynthese.

## Ribosomen

Ribosomen sind Komplexe im Cytoplasma, bestehend aus RNA (Ribonukleinsäure) und Proteinen. Sie koordinieren die Proteinbiosynthese (Translation), also die Herstellung von Proteinen aus der Sequenzinformation der DNA (s. a. ▶ Kap. 9, Translation). Die Größe von Ribosomen wird durch ihr Sedimentationsverhalten beschrieben (S = Sedimentationseinheit, früher Svedberg-Einheit). Ein Ribosom besteht aus einer großen und einer kleinen Untereinheit.

Ribosomen sind in Pro- und Eukaryoten vorhanden (▣ Tab. 1.2), unterscheiden sich jedoch: Die Größe der Ribosomen in Prokaryoten liegt bei 70S, sie bestehen aus einer großen Einheit mit 50S und einer kleinen Einheit mit 30S. Das Eukaryoten-Ribosom liegt bei 80S, seine große Einheit bei 60S, die kleine bei 40S. In Eukaryoten gibt es neben freien cytoplasmatischen Ribosomen auch an die Membran des endoplasmatischen Retikulums gebundene Ribosomen (= raues endoplasmatisches Retikulum).

## Endoplasmatisches Retikulum

Beim endoplasmatischen Retikulum (ER) handelt es sich um ein ausgedehntes Membransystem, das in allen tierischen und pflanzlichen Zellen vorkommt. Es stellt ein wichtiges Transportsystem der Zelle dar. Man unterscheidet das glatte und das raue endoplasmatische Retikulum. Das raue ER ist mit Ribosomen besetzt. An ihm werden zum Beispiel Proteine hergestellt, die aus der Zelle ausgeschieden

▣ **Tab. 1.2:** Ribosomen von Pro- und Eukaryoten, ihre Untereinheiten und ihre rRNA-Bestandteile (S=Sedimentationseinheit).

	Ribosom	ribosomale Untereinheit (UE)	rRNA
<b>Prokaryoten</b>	70S	große 50S-UE	5S-rRNA 23S-rRNA
		kleine 30S-UE	16S-rRNA
<b>Eukaryoten</b>	80S	große 60S-UE	5S-rRNA 5,8S-rRNA 28S-rRNA
		kleine 40S-UE	18S-rRNA

werden (wie z. B. Sekrete) oder die in der äußeren Plasmamembran ihre Aufgabe haben. Das glatte endoplasmatische Retikulum ist am Lipidstoffwechsel beteiligt.

### **Golgi-Apparat (= Dictyosomen)**

Der Golgi-Apparat ist ein Stapel aus abgeflachten Membransäckchen, man spricht von Zisternen. In diesen Zisternen werden Proteine für verschiedene Verwendungszwecke sortiert, modifiziert und weitertransportiert, schließlich als Golgi-Vesikel (= Lysosomen) abgeschnürt und aus der Zelle ausgeschleust.

### **Lysosomen**

Lysosomen (= Golgi-Vesikel) spielen eine wichtige Rolle bei der intrazellulären Verdauung, bei Selbstauflösungsvorgängen und bei Entzündungen. Sie enthalten eine große Anzahl an Enzymen wie Phosphatasen, Lipasen, Proteasen und Glykosidasen. Diese kommen, da sie in den Lysosomen verpackt sind, nur kontrolliert mit ihrem Substrat in Kontakt. Wird die Membran der Lysosomen zerstört, werden die Enzyme ins Zellinnere freigesetzt, die Zelle wird „lysiert“.

### **Das Cytoskelett**

Das Cytoskelett ist ein aus Proteinen aufgebautes „Gerüst“ im Cytoplasma der Zelle. Es besteht aus dynamisch auf- und abbaubaren Filamenten und ist verantwortlich für die mechanische Stabilisierung der Zelle, ihre äußere Form, für aktive Bewegungen der Zelle selbst sowie für Transporte in der Zelle. Man unterscheidet drei Klassen von Cytoskelettfilamenten:

- Aktinfilamente: Fasern aus Aktin stabilisieren vor allem die äußere Form und halten membranständige Proteine an ihrem Platz
- Intermediärfilamente: dienen hauptsächlich der mechanischen Stabilisierung
- Mikrotubuli: sind Hohlzylinder bestehend aus Tubulin; ihr Auf- und Abbau geht von den Zentrosomen aus, sie sind an einer Reihe von Transportprozessen innerhalb der Zelle beteiligt.

### **Der Zellkern**

Die DNA der Eukaryoten befindet sich in einem definierten Zellkern, der von einer Doppelmembran umgeben ist. In der Kernmembran sind Poren, über die ein kontrollierter Stoffaustausch zwischen Kern und Zellplasma ermöglicht wird. Im Kernplasma eingebettet liegt das so genannte Chromatingerüst, bestehend aus DNA (Desoxyribonukleinsäure) und Proteinen.

## 2 Das genetische Material

### 2.1 DNA- und RNA-Bausteine

Die DNA (Desoxyribonukleinsäure) ist der Speicher der Erbinformation jeder Zelle. Sie enthält den Bauplan sämtlicher Proteine, die ein Organismus bilden kann. DNA und RNA (Ribonukleinsäure) bestehen aus Nukleinsäuren, das sind Makromoleküle, die wiederum aus einzelnen Monomeren, den Nucleotiden aufgebaut sind. Jedes Nucleotid besteht aus einem Zuckeranteil (Pentose), einer Phosphatgruppe und einer stickstoffhaltigen Base (◉ Abb. 2.1 A). Die unterschiedlichen Bezeichnungen der Nukleinsäuren DNA und RNA basieren auf der Struktur der Zuckerkomponente: Im Fall der DNA handelt es sich um die Desoxyribose, daher auch der Name Desoxyribonukleinsäure (DNS/DNA von „deoxyribonucleic acid“), im Falle der RNA um eine Ribose (Ribonukleinsäure, RNS; „ribonucleic acid“, RNA) (◉ Abb. 2.1 B).

Ein **Nucleotid** besteht aus einer stickstoffhaltigen Base, einem Zuckeranteil (Pentose) und einer Phosphatgruppe, ein **Nucleosid** besteht nur aus einer Base und einem Zuckeranteil!

Bei den DNA-Basen unterscheidet man die aus einem 6er-Ring aufgebauten Pyrimidinbasen Cytosin (C), Thymin (T) und Uracil (U), sowie die aus 6er- und 5er-Ring bestehenden Purinbasen Adenin (A) und Guanin (G) (◉ Abb. 2.1 C). In den Nukleinsäuren kommen jeweils nur vier dieser Basen vor: Cytosin, Guanin, Adenin und Thymin in der DNA, in der RNA anstelle von Thymin die funktionell äquivalente Base Uracil (U). Die Purin- oder Pyrimidinbasen sind über eine N-glykosidische Bindung an das C<sub>1</sub>'-Atom der Zuckerkomponente gebunden; ein Phosphatrest ist über eine Esterbindung mit dem C<sub>5</sub>'-Atom des Zuckers verknüpft.

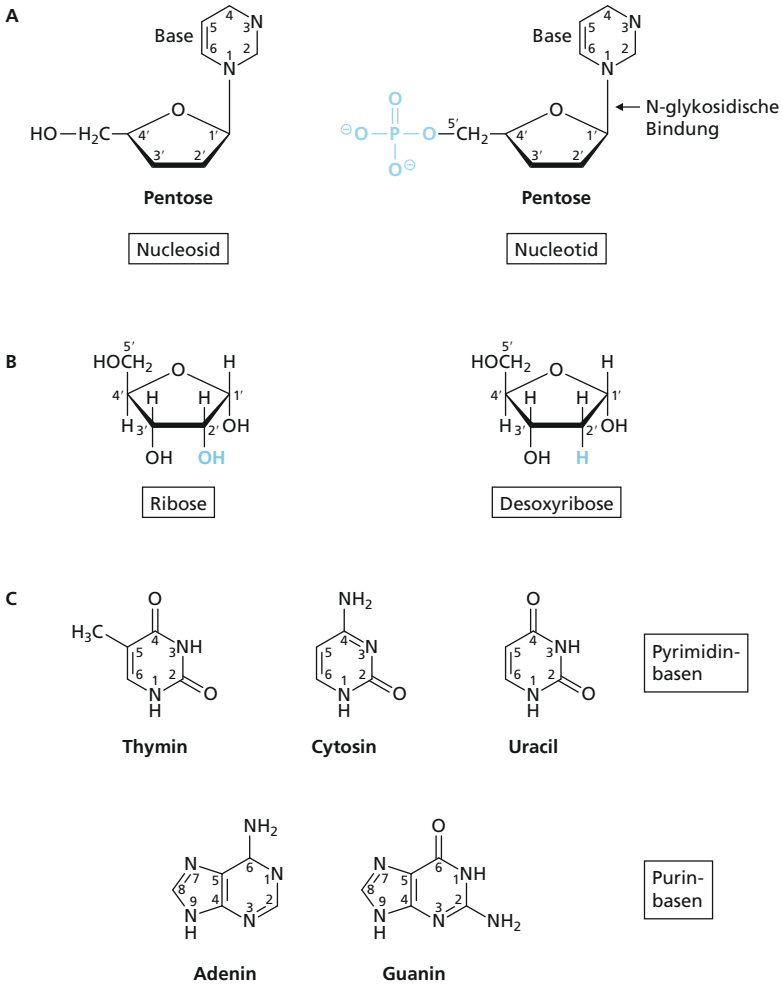
### 2.2 Nukleinsäuren und DNA-Strang

Das Grundgerüst der DNA ist eine Kette aus sich wiederholenden Zucker-Phosphat-Gruppen mit variablen Seitenketten, den Basen (◉ Abb. 2.2 A). In den Nukleinsäuren stehen sich aus sterischen Gründen immer nur eine Purinbase und eine Pyrimidinbase gegenüber. Die komplementären Basenpaare in der DNA sind A-T und G-C, in der RNA A-U und G-C. Konsequenz dieser Komplementarität ist u. a., dass man aus der Nucleotidfolge des einen Stranges, z. B.

ACCGCTA die Nucleotidfolge des anderen Stranges  
TGGCGAT ohne weiteres ableiten kann.

Diese Komplementarität der Basen ist auch Grund dafür, dass das Verhältnis zwischen A und T und zwischen G und C im Doppelstrang immer gleich ist.

Das Rückgrat der Nukleinsäuren wird von den C-Atomen 3' bis 5' der Zuckermoleküle und den Phosphatgruppen gebildet (◉ Abb. 2.2 A). Die beiden Enden der Nucleotidkette bezeichnet man entsprechend nach den Kohlenstoffatomen der



• **Abb. 2.1: A:** Als Nucleotid bezeichnet man den Grundbaustein der DNA, der sich aus einer Pentose (= 5-gliedriger Ring), einer Base und einem Phosphatrest zusammensetzt; ein Nucleosid dagegen besteht nur aus Pentose und Base.

**B:** Desoxyribose (mit 2'-H-) und Ribose (mit 2'-OH-Gruppe); die Positionsnummern an der Ribose werden mit Apostroph gekennzeichnet, um sie von den Positionsnummern in den Basen unterscheiden zu können.

**C:** Strukturformeln der DNA-Basen: Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) (in DNA und RNA), Thymin (T) in DNA und Uracil (U) in RNA.



Zuckermoleküle als 5'-Ende bzw. als 3'-Ende. Durch die Komplementarität der Basen sind die beiden DNA-Moleküle also entgegengesetzt orientiert, man nennt dies **antiparallele Orientierung**. In jedem der beiden Stränge der DNA ist die genetische Information gespeichert. Dabei wird der kodierende Strang (dessen Sequenz mit der mRNA-Sequenz identisch ist) auch „sense“- oder plus-Strang genannt, der andere, nichtkodierende (der komplementär zur mRNA-Sequenz ist), auch „antisense“- oder minus-Strang.

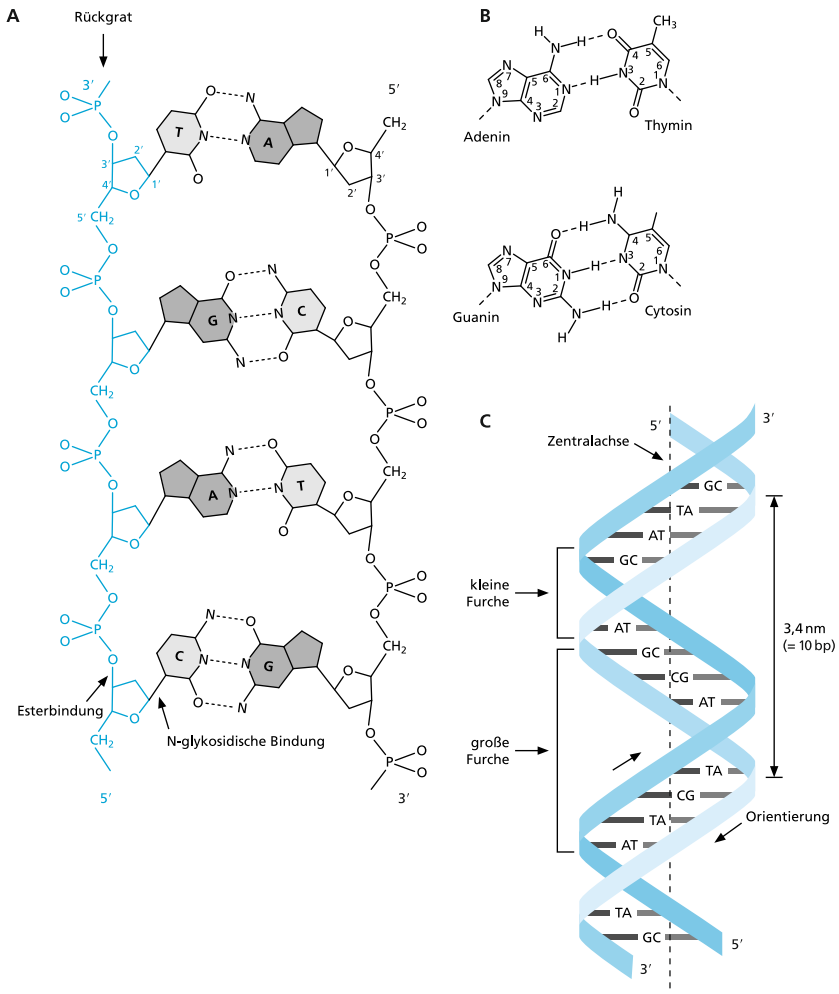
In den Nukleinsäuren sind jeweils  $A = T$  (bzw.  $A = U$  in der RNA) durch zwei,  $G \equiv C$  durch drei Wasserstoffbrücken verbunden (◉ Abb. 2.2 B). Durch diese unterschiedlichen Wasserstoffbrückenbindungen sind G-C-Verbindungen thermisch stabiler als A-T- oder A-U-Verbindungen. Wird die DNA z. B. einer Wärmebehandlung unterzogen (= Denaturierung), öffnen sich deshalb die Wasserstoffbrücken zwischen Adenin und Thymin zuerst.

## 2.3 Die DNA-Helix

Die räumliche Struktur der DNA ist eine Doppelhelix, wie bereits 1953 von J. D. Watson und F. H. Crick postuliert. Die beiden anti-parallelen Stränge sind umeinander gedreht in der Form einer rechtswindenden **Doppelhelix**, die im Wesentlichen durch die Wasserstoffbrücken zwischen den Basen stabilisiert wird. Dabei liegen die Basen innen gestapelt, die Ribose-Phosphatketten zeigen nach außen. Wie in ◉ Abb. 2.2 C vereinfacht dargestellt, gleicht diese Spirale einer Wendeltreppe mit Stufen. In der so gedrehten DNA-Doppelhelix sind an der Außenseite zwei unterschiedlich weite Vertiefungen erkennbar, man nennt sie große und kleine Furche (◉ Abb. 2.2 C). Substanzen, die mit der DNA interagieren, fügen sich in diese Furchen ein. So weiß man z. B., dass sich bestimmte DNA-Farbstoffe in die kleine Furche einlagern und dabei AT-reiche DNA-Regionen bevorzugen.

Die in ◉ Abb. 2.2 schematisierte DNA-Helix ist eine Art Standardform. In Wirklichkeit nimmt der größte Teil der DNA in lebenden Zellen eine Form ein, die mehr oder weniger von dieser Standardform abweicht. Man nennt sie:

- **B-Form** der DNA (= Standardform): Die Basenpaare (bp) stehen im  $90^\circ$ -Winkel zur Zentralachse, eine Helixwindung beinhaltet 10,5 bp, der Abstand der bp beträgt 0,34 nm.
- **A-Form** der DNA: Die bp stehen nicht senkrecht zur Zentralachse, sondern sind leicht gekippt in einem Winkel von etwa  $70^\circ$ , man findet rund 11 bp pro Helixwindung, der Abstand der bp beträgt hier 0,26 nm. Diese A-Form findet man z. B. bei einer Abnahme des Wassergehaltes.
- **Z-Form** der DNA: man findet auch linksläufige DNA-Helices, wobei das Zucker-Phosphat-Rückgrat eine Zick-Zack-Form einnimmt; dies findet man z. B. in Lösungen mit hohem Salzgehalt.



● **Abb. 2.2:** **A:** Nucleinsäuren bestehen aus Ketten von Nucleotiden. Das Rückgrat wird dabei durch die Kohlenstoffatome 3' bis 5' der Zuckermoleküle und die Phosphatgruppen gebildet. Die Enden der Nucleotidketten werden nach den 5'- bzw. 3'-Kohlenstoffatomen der Zuckermoleküle bezeichnet und verlaufen entgegengesetzt.

**B:** Die Basen sind über Wasserstoff-Brücken verbunden: A und T über zwei, C und G über jeweils drei Bindungen.

**C:** Die beiden Nucleotidketten sind umeinander gedreht in Form einer Doppelhelix. Dabei liegen die Basen nach innen, die Ribose-Phosphatketten nach außen; es entsteht die Form einer Wendeltreppe. Durch die glykosidische Bindung (=zwischen Basen und Zucker), durch die sich die Basen nicht diametral gegenüberliegen, entstehen eine große und eine kleine Furche [mod. Dickerson 1985, Strachan&Ried 2002].

## 2.4 Enzyme der DNA

### 2.4.1 Endo- und Exonucleasen

Desoxyribonucleasen (= DNasen) sind DNA-abbauende Enzyme, die in allen Zellen (Pro- und Eukaryoten) vorhanden sind. Endonucleasen bauen die DNA ab, indem sie die Phosphosäurediester-Bindung hydrolysieren. Im Gegensatz dazu bauen Exonucleasen die DNA einzelstrang- oder doppelstrangspezifisch von den Enden her ab. Einige wichtige Beispiele sind in den [Tabellen 2.1 und 2.2](#) zusammengestellt, sie sind heute wichtige Hilfsmittel in der molekularen Biologie.

### 2.4.2 Restriktionsnucleasen

Artfremde DNA wird nach dem Eindringen in die Zelle schnell zerstört (= Restriktion). Die dafür verantwortlichen Enzyme nennt man Restriktionsnucleasen. Diese erkennen spezifische Sequenzen, schneiden entweder exakt an dieser Stelle oder

**Tab. 2.1:** Einige wichtige Endonucleasen  
(ss = single strand; ds = double strand; AP = Nucleotid ohne Base) [mod. Knippers 2006].

Name	Herkunft	DNA-Substrat
<b>DNase I</b>	Pankreas	ss- und ds-DNA
<b>DNase II</b>	Thymus	ss- und ds-DNA
<b>Endonuclease I</b>	<i>E. coli</i>	ss- und ds-DNA
<b>Endonuclease II</b>	<i>E. coli</i>	AP-Endonuclease
<b>S1-Endonuclease</b>	<i>Aspergillus</i>	ss-DNA

**Tab. 2.2:** Einige wichtige Exonucleasen und ihre Abbaurichtungen  
(ss = single stranded; ds = double stranded) [mod. Knippers 2006].

Name	Herkunft	Abbaurichtung	Besonderheit
<b>Exonuclease I</b>	<i>E. coli</i>	3' → 5'	ss-spezifisch
<b>Exonuclease II</b> (= 3'-5'-Exonucl. der DNA-Pol I)	<i>E. coli</i>	3' → 5'	DNA-Korrektur
<b>Exonuclease III</b>	<i>E. coli</i>	3' → 5'	ds-spezifisch
<b>Exonuclease IV</b>	<i>E. coli</i>	3' → 5'	ss-spezifisch
<b>Exonuclease V</b>	<i>E. coli</i>	3' → 5' und 5' → 3'	RecBC-Nuclease

bewegen sich noch eine Strecke an der DNA entlang, bevor sie schneiden (▣ Tab. 2.3). Arteigene DNA ist gegen diesen Abbau geschützt durch spezifische DNA-Modifikationen (= methyliertes Adenin und Cytosin in den Erkennungssequenzen). Restriktionsnucleasen erzeugen, je nach dem ob sich die DNA-Schnittstellen gegenüberliegen oder versetzt sind, glatte oder überstehende DNA-Enden. Auch sie sind wichtige Werkzeuge für das experimentelle Arbeiten im Labor.

Man unterscheidet:

- Typ I-Restriktionsnucleasen: Sie erkennen eine definierte Sequenz, schneiden aber entfernt davon und zufällig.
- Typ II-Restriktionsnucleasen: Ihre Schnittstellen liegen innerhalb der Erkennungssequenz.
- Typ III-Restriktionsnucleasen: Schneiden die DNA 20–25 Nucleotide entfernt von der Erkennungsstelle.

▣ **Tab. 2.3:** Kleiner Ausschnitt der inzwischen mehr als tausend bekannten Restriktionsnucleasen († = Schnittstellen) [mod. Knippers 2006].

Name	Herkunft	Erkennungssequenz
<b>Alu I</b>	<i>Arthrobacter luteus</i>	AGCT TCGA
<b>Bal I</b>	<i>Brevibacterium albidum</i>	TGGCCA ACCGGT
<b>BamH I</b>	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	GGATCC CCTAGG
<b>Bcl I</b>	<i>Bacillus caldolyticus</i>	TGATCA ACTAGT
<b>EcoR I</b>	<i>Escherichia coli</i> , Stamm RY13	GAATTC CTTAAG
<b>EcoR V</b>	<i>Escherichia coli</i> , Stamm J62	GATATC CTATAG
<b>Hae III</b>	<i>Haemophilus aegyptius</i>	GGCC CCGG
<b>Hind III</b>	<i>Haemophilus influenzae</i> , Stamm Rd	AAGCTT TTCGAA
<b>Kpn I</b>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	GGTACC CCATGG
<b>Sal I</b>	<i>Streptomyces albus</i>	GTCGAC CAGCTG

## 10 Regulation der Genexpression

### 10.1 Allgemeines zur Regulation

Unter Regulation versteht man die koordinierte Steuerung aller Stoffwechsel- und Differenzierungsvorgänge in der Zelle sowie die Vermeidung unnötiger Synthesen. Regulation ist die Voraussetzung für eine gezielte Expression von Genen in Abhängigkeit von inneren und äußeren Faktoren sowie von den Erfordernissen in der jeweiligen Zelle. Als **Haushaltsgene** („housekeeping genes“) bezeichnet man in diesem Zusammenhang Gene, die ständig (konstitutiv) exprimiert werden, da sie an ständig ablaufenden Prozessen der Zelle beteiligt sind, während andere Gene nur dann exprimiert werden, wenn die entsprechenden Genprodukte auch benötigt werden. Regulationsmechanismen für die Genexpression existieren auf DNA-, RNA- und auf Proteinebene.

### 10.2 Regulation bei Prokaryoten

In Bakterien laufen – im Gegensatz zu Eukaryoten – alle Regulationsmechanismen in nur einem Kompartiment ab. Bei Bakterien und Phagen findet man die an einem bestimmten Synthese- oder Abbauweg beteiligten Gene in einer Gruppe zusammengefasst (= **Operon**). Bakterien müssen in der Lage sein, sehr schnell auf Veränderungen ihrer Umwelt zu reagieren, um zu überleben.

Die Regulation auf DNA-Ebene ist bei Bakterien im Wesentlichen auf die Änderung der DNA-Sequenz wie z. B. Punktmutationen oder auch größere DNA-Abschnitte beschränkt. Unter **kryptischen Genen** versteht man Gene, die durch Austausch eines Nucleotids oder durch die Insertion so genannter prokaryotischer Silencer (= längere AT-reiche DNA-Abschnitte) stillgelegt sind. Durch Mutation, Rekombination, Insertion oder ähnliche Mechanismen können sie bei Bedarf wieder aktiviert werden. Einer der Regulationsmechanismen ist z. B. die **sequenzspezifische Rekombination** (vgl. ► Kap. 6). Sie erfolgt zwischen kurzen DNA-Abschnitten, die von spezifischen Proteinen erkannt werden. Durch das Rekombinationsereignis kann die Genreihenfolge geändert werden, wodurch dann andere Gene unter den Einfluss eines Promotors gelangen können.

Bei der Transkription gibt es eine Reihe von **Hilfsfaktoren**, die die Initiation an den verschiedenen Promotoren kontrollieren. In *E. coli* z. B. können veränderte Umweltbedingungen dazu führen, dass die RNA-Polymerase alternative Faktoren bindet, die dann andere Promotoren erkennen.

#### 10.2.1 Das Lac-Operon

Am besten untersucht sind die Regulations-Vorgänge zur Nutzung verschiedener Substrate bei *E. coli*. Der Zucker Lactose kann von *E. coli* nur dann als Energiequelle verwertet werden, wenn er in seine Bestandteile Glucose und Galactose zerlegt werden kann. Dies geschieht durch das Enzym  $\beta$ -Galactosidase. Vermehrt sich *E. coli* in einem Nährmedium ohne Lactose, so sind nur wenige Moleküle  $\beta$ -Galacto-

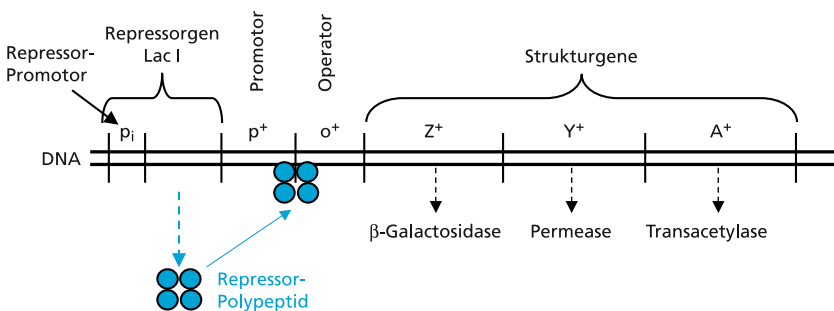
sidase in der Zelle vorhanden. Wachsen diese Zellen dagegen in einem Medium, das als einzige Kohlenstoff- und Energiequelle Lactose enthält, so finden sich – nach einer gewissen Anpassungsphase – sehr viele solcher Moleküle in der Zelle. Es kommt also durch die Anwesenheit von Lactose zur Induktion der Enzymsynthese (= **positive Induktion**). Ist die Lactose aufgebraucht, so sinkt der Enzymspiegel rapide ab.

Diese Untersuchungen von Jacques Monod und Francois Jacon (1959) führten zur Beschreibung des ersten Regulations-Modells, dem **Operon-Modell**. Die entsprechende DNA-Region bei *E. coli* besteht aus den Genen für LacI, dem Promotorbereich und dem anschließenden Operator sowie den drei Strukturgenen lacZ, lacY und lacA (Abb. 10.1). Diese letzten drei Gene werden immer konstitutiv in geringen Mengen transkribiert. Sie kodieren für eine Permease (lacY), ein Membranprotein, das den Transport der Lactose in die Zelle ermöglicht; für  $\beta$ -Galactosidase (lacZ), die die hydrolytische Spaltung von Lactose in Glucose und Galactose katalysiert; für eine Acetyltransferase (lacA), deren Funktion noch nicht aufgeklärt ist.

LacI kodiert konstitutiv (dauernd) ein Repressorprotein, das an den Operator bindet und damit die Transkription reduziert (= **negative Regulation**).

In Anwesenheit von Lactose bewirken die in geringen Mengen konstitutiv gebildeten Enzyme, dass wenige Lactosemoleküle in die Zelle gelangen können, was für den Induktionsprozess ausreicht. Binden sie an den Repressor, kommt es zu einer Konformationsänderung und er verliert seine Fähigkeit zur DNA-Bindung. Die RNA-Polymerase kann nun ungehindert an den freien Promotor binden und die Strukturgene können transkribiert werden; Lactose kann verwertet werden.

Das Lactoseoperon ist also unter **negativer Kontrolle**, da die Transkription der Gene durch ein Repressormolekül verhindert wird.



• **Abb. 10.1:** Das Lac-Operon von *E. coli*. Der von lacI transkribierte Repressor bindet an die Operatorsequenz und blockiert dadurch den Zugang der RNA-Polymerase zum Promotor; das Operon ist geschlossen. Durch Bindung von Lactose an den Repressor ändert dieser seine Konformation und kann nicht mehr an den Operator binden; das Operon ist offen und kann transkribiert werden, Lactose kann abgebaut werden.

Es gibt jedoch auch Beispiele für eine positive Kontrolle dieses Operons. Ist Glucose und Lactose gleichzeitig im Medium vorhanden, verwenden die Zellen bevorzugt Glucose, die Gene des Lactose-Operons werden nicht transkribiert. Dies beruht auf der Wirkung eines Abbauproduktes der Glucose, welches den cAMP- (cyclisches Adenosin-Monophosphat) Spiegel intrazellulär erhöht. Es bildet sich ein Komplex aus cAMP und einem Protein, das an den Promotor bindet und dadurch die Bindung der Polymerase erleichtert; die Gene werden transkribiert. Ist zu wenig cAMP vorhanden, wird die Transkription des Operons wieder blockiert.

Kennzeichen vieler Bakteriengenome sind **Operons**, d. h. die Gene liegen hintereinander auf der DNA und werden gemeinsam transkribiert in eine polygenische mRNA. Diese Anordnung ermöglicht eine koordinierte Expression funktional zusammengehörender Gene. Regulation über Repression oder Aktivierung sind jedoch nicht die einzigen Mechanismen bei Bakterien. Die Elongation der Transkription wird bei *E. coli* von Nus-Proteinen (= Antiterminations-Proteinen) vermittelt. Zu Beginn der Transkription der rRNA-Moleküle entsteht eine RNA-Sequenz, an die sich ein Komplex aus **Nus**-Proteinen (nut, N utilization) bindet. Die RNA-Polymerase kann dann – beladen mit diesen Proteinen – eine Promotor-nahe Terminationsstelle passieren. Dies nennt man auch **Antitermination**. Auch die Bildung einer Haarnadelstruktur bereits vor dem Transkriptionsende ist möglich und führt zum vorzeitigen Transkriptionsabbruch. Auch dieser Mechanismus ist abhängig von Proteinen, die an die RNA binden; man nennt dies **transkriptionale Attenuation**.

Ein weiteres Regulationsbeispiel bei Prokaryoten ist die Transkription des Gegenstrangs, wobei eine „**antisense**“-RNA entsteht. Diese lagert sich mit der entsprechenden mRNA („sense“-mRNA) zu einem Doppelstrang zusammen, wodurch die Translation verhindert wird.

Auf Translationsebene können ebenfalls spezifisch gebundene Proteine blockieren. Sekundärstrukturen in Form von Schleifen, wie sie unter bestimmten physiologischen Bedingungen entstehen können, können terminierend wirken.

## 10.3 Regulation der Genexpression bei Eukaryoten

Durch die Kompartimentierung der Eukaryotenzelle, die Aufteilung der genetischen Information auf Subgenome, die häufig über das ganze Genom verstreut liegenden verwandten Gene sowie die Verpackung der DNA in Chromosomen ist die Regulation bei Eukaryoten wesentlich komplizierter. Regulationsmechanismen für die Expression eines Gens findet man bei Eukaryoten auf folgenden Ebenen: Gen-Aktivierung, Initiation der Transkription, Processing des Primärtranskriptes, Transport ins Cytoplasma und Translation der mRNA.

### 10.3.1 Regulationsmechanismen bei der Transkription

Im Mittelpunkt stehen hier die Transkriptionsfaktoren, die durch charakteristische DNA-Binde- und Transaktivierungsdomänen gekennzeichnet sind. Die **DNA-Binde-domäne** geht Wechselwirkungen mit definierten DNA-Elementen ein; sie werden allgemein auch als Verstärker (Enhancer) bezeichnet. Die **Transaktivierungs-**

**domänen** sind wichtig für das Heranziehen von Co-Aktivatoren an den Ort des Geschehens. Diese beeinflussen die RNA-Polymerase-II-Aktivität sowie die Auflockerung des Chromatins. Viele Transkriptionsfaktoren besitzen zusätzliche Bereiche (Serin-Reste), die durch Proteinkinasen phosphoryliert werden können. Außerdem sind für die Bindungsfähigkeit von Proteinen die Sekundärstrukturen von Bedeutung. Die wichtigsten Sekundär-Strukturen für die DNA-bindende-Domäne ist die  $\alpha$ -Helix (Zylinder- oder Wendeltreppen-artig) und das  $\beta$ -Faltblatt (wellblechartig flach) (vgl. ▶ S. 105).

### Regulation bei der Initiation der Transkription

Die meisten regulatorischen Proteine setzen an der Transkription an. Wird eine Gruppe von Genen gemeinsam kontrolliert, findet man bei allen Mitgliedern so genannte **Response-Elemente**, das sind identische Promotorstrukturen, die mit einem bestimmten Transkriptionsfaktor interagieren. So erkennen z. B. Steroidhormon-Rezeptoren, gebunden an ihr spezifisches Hormon, ihr spezielles „hormone response element“ (HRE) (s. a. ▶ S. 123).

Bei der Initiation der Transkription durch die RNA-Polymerase II sind drei Gruppen von TF notwendig:

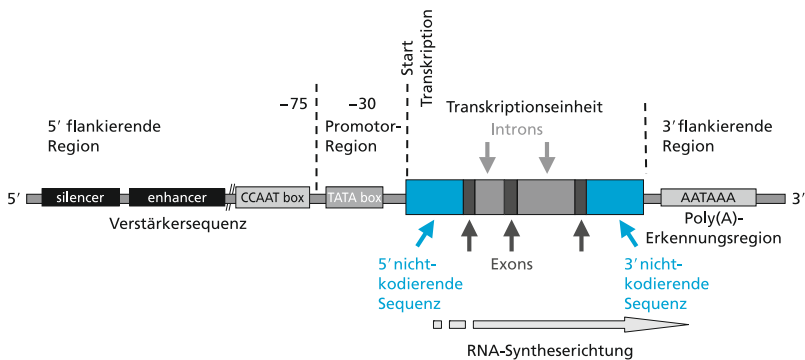
- Allgemeine TF (bilden mit der RNA-Polymerase einen Komplex und sind für jede Transkription notwendig)
- Upstream Faktoren (binden stromaufwärts an die DNA, sie werden nicht reguliert und binden an jeden Promotor)
- Induzierbare Faktoren (binden an Response-Elemente, sie werden reguliert).

Die Promotoren enthalten eine vom Start 30 bp stromaufwärts liegende TATA-Box (TATAAA) und die CAAT-Box bei Position -75 (GGCCAATCT) (Abb. 10.2). Andere einheitliche Sequenzen (Consensussequenzen) sind Teil von Promotoren in spezifischen Geweben und verlieren ihre Aktivität, wenn sie in ihrer Richtung umgekehrt werden (**Silencer**). Es gibt aber auch weiter entfernt liegende Sequenzen, deren Umkehrung keinen Aktivitätsverlust bedeutet (**Enhancer**).

Die Position eines Enhancers zum Promotor ist nicht festgelegt, und er kann in beide Richtungen wirken!

Enhancer-Sequenzen weisen viele Proteinbindungsstellen auf, häufig findet man auch Tandem-Wiederholungen. Die Bindung an einen Enhancer führt stets zur Aktivierung. Viele der „Consensussequenzen“ sind Bindungsstellen für regulatorische Proteine, die man als Aktivatoren (Transkriptionsfaktoren) oder Repressoren bezeichnet. Die Genregulation auf dieser Ebene basiert auf einer Feinregulierung zwischen diesen Elementen, woraus sich eine Vielzahl von Kombinationsmöglichkeiten ergibt.





○ **Abb. 10.2:** Übersicht über die Struktur eines eukaryotischen Gens mit Exons, Introns und den regulatorischen Elementen Promotor, Enhancer und Silencer.

### Methylierung

Bei Eukaryoten spielt die Methylierung der DNA bei der Transkription eine wichtige Rolle. Die Aktivität der Gene kann durch Methylierung verhindert werden (vgl. ► Kap. 14.7). In manchen 5'-Regionen findet man CpG-reiche Inseln; sie sind normalerweise unmethyliert und finden sich bei Haushaltsgenen sowie bei Promotoren von gewebsabhängig exprimierten Genen, nur selten in sonstigen Regionen. Eine Methylierung der CpG-Regionen unterdrückt normalerweise die Transkription des entsprechenden Gens, was vermutlich auf der Bindung von entsprechenden Proteinen an die methylierten Basen beruht. Man vermutet, dass ein spezifisches Muster von Methylgruppen vererbt wird. Es wird während der Gametogenese geprägt und wird das ganze Leben beibehalten (s. a. ► Kap. 14.7).

### 10.3.2 Chromatinstruktur und Modifikation an Histonen

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Genregulation und der **Chromatinstruktur**. Fast alle aktiven Gene liegen im Bereich des (aufgelockerten) Euchromatins, inaktive, stumme Gene dagegen meist im dicht gepackten Heterochromatin. Aktive Genexpression geht mit einer erhöhten Acetylierung der Histone H3 und H4 einher. Histon-Acetyl-Transferasen übertragen dabei eine Acetylgruppe von Acetyl-CoA auf die Lysine in den Histonen. Diese Acetylierung der Histone H3 und H4 führt also zu einer Auflockerung des Chromatins, ihre Deacetylierung zu einer Chromatinverdichtung.

#### Weitere Modifikationen an den Histonen (vgl. ► Kap. 14.7.1)

**Acetylierung:** Histon-Acetyl-Transferasen übertragen Acetylgruppen auf Lysin-Reste in den Histonen H2A, H2B, H3 und H4. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Aktivierung von Genen. Wird ein Chromatinbereich genetisch abgeschaltet, werden diese Acetylierungen durch Deacetylasen wieder entfernt.

**Phosphorylierung:** Als Reaktion auf entsprechende Signale können Proteinkinasen Phosphatgruppen an Histone übertragen. Dies findet man vor allem während der DNA-Replikation und der Mitose; Phosphatasen können die Histone wieder dephosphorylieren.

**Methylierung:** Ebenfalls erheblich beeinflusst wird die genetische Aktivität durch Methylierung von Lysin- und Arginin-Resten der Histone.

### 10.3.3 Regulation auf post-transkriptionaler Ebene

Auf post-transkriptionaler Ebene findet Regulation durch das alternative Spleißen statt, das RNA-processing sowie über die Stabilität von mRNA und Proteinen. Beim alternativen Spleißen (s. a. ► S. 92) können durch den Einfluss spezifischer Proteine aus ein- und demselben Gen verschiedene Protein-Varianten entstehen, indem die einzelnen Exons des Gens unterschiedlich zusammengefügt werden.

Jede mRNA im Cytoplasma hat eine ihr eigene Halbwertszeit. Diese wird wesentlich durch AUUUA-Motive im 3'-Bereich bestimmt. Diese ARE (AU-reiche Elemente) sowie weitere Sequenzen – auch im offenen Leseraster – sind Bindungsstellen für abbauende Proteine.

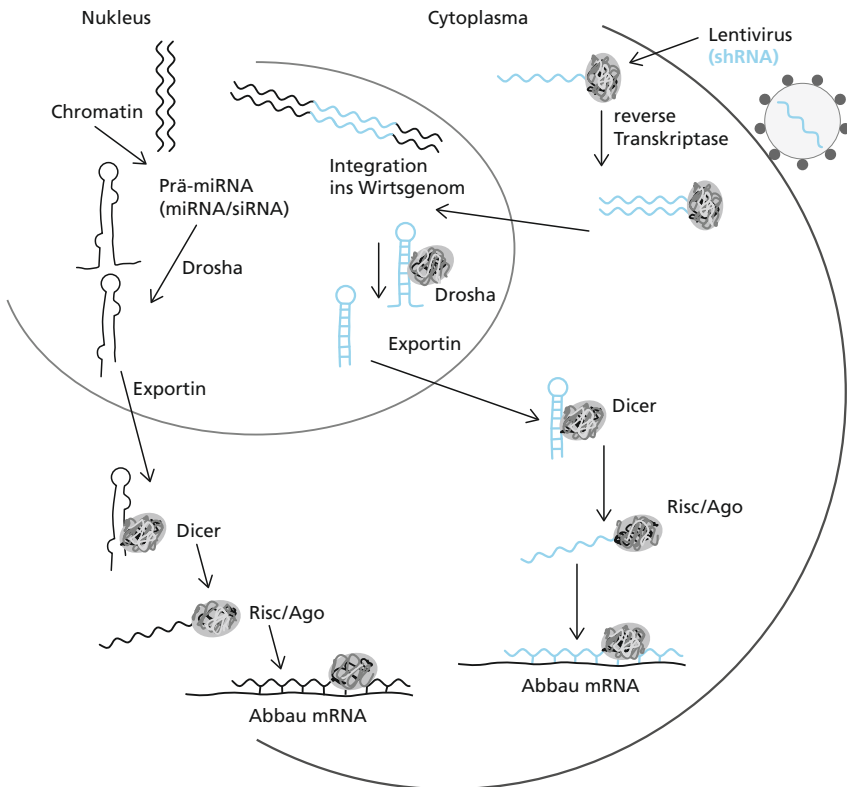
Als offene Leseraster („open reading frame“, ORF) bezeichnet man eine Reihe von Triplets, die für Aminosäuren kodieren und die nicht von einem Stoppcodon unterbrochen sind.

Bei der eukaryotischen Regulation der Translation beeinflussen auch spezifische Sequenzabschnitte die Effizienz der Translation, ebenso Sekundärstrukturen wie Schleifen im 5'-Bereich der mRNA. Die Proteinsynthese ist ein sehr komplizierter biochemischer Ablauf mit mindestens 150 wesentlich beteiligten Proteinen. Von nur sehr wenigen ist bislang bekannt, welche Rolle sie bei der Regulation spielen, wie z. B. die Initiationsproteine eIF2 und eIF4 und die Elongationsfaktoren eEF-1 und eEF-2. Als Beispiel eines Regulationsprozesses hier die Funktion der **eIF4E-Kappen-Bindeproteine**, die durch das 4E-BP (4E-Bindeprotein) gesteuert wird. 4E-BP binden an das Initiationsprotein eIF4E und blockieren dadurch die Translation. Durch äußere Signale (z. B. Wachstumshormone) kommt es zu einer Übertragung von Phosphatgruppen auf Serin- oder Threoninreste des 4E-BP. Dadurch verliert es den Kontakt zu eIF4E, das freigesetzt wird und für die Einleitung der Translation zur Verfügung steht.

### 10.3.4 Regulation der Genexpression durch kleine, nicht-codierende RNAs

An post-transkriptionalen Prozessen sind jedoch auch nicht-codierende RNAs (ncRNAs) wesentlich beteiligt. Sie greifen in die Genregulation ein, indem sie Gene sequenzspezifisch stilllegen. Dies nennt man **RNA-Interferenz** oder RNAi (= „*gene silencing*“). Das Phänomen der RNA-Interferenz kann in allen eukaryotischen Lebewesen, einschließlich Pilzen, Pflanzen und Tieren, beobachtet werden. Der zugrundeliegende Mechanismus wurde erst vor wenigen Jahren von den Wissenschaftlern Andrew Fire und Craig Mello beschrieben, die 2006 den Nobelpreis dafür erhielten.

RNA-Interferenz wird durch kleine, doppelsträngige, nicht-codierende RNA-Moleküle wie siRNA („small interfering RNA“) oder miRNA („micro RNA“) verursacht; beide beeinflussen sowohl die Stabilität von mRNAs als auch deren Translation zum Protein. Nicht-codierende (nc-) RNAs können endogen (von der Zelle selbst produziert) oder exogen (experimentell oder durch Viren eingebracht) sein. Endogen exprimierte ncRNAs werden im Zellkern transkribiert und durch das RNase III-Enzym **Drosha** zu Vorläufermolekülen verarbeitet (◉ Abb. 10.3). Diese werden dann ins Zytoplasma transportiert (durch das Protein Exportin), wo sie durch das RNase-III Enzym **Dicer** zu RNA-Molekülen von 20–25 Basenpaaren Länge gespalten, anschließend entwunden, und schließlich in **RISC** („RNA induced silencing complex“) eingebaut werden. Der RISC-Komplex (Enzymkomplex) führt die RNA zu komplementären Sequenzen der Ziel-mRNA, die daraufhin gespalten und abgebaut wird. Die Bildung des RISC-Komplexes findet in den sogenannten P-Bodys im **Zytosol** statt.



◉ **Abb. 10.3:** Vereinfachtes Schema der Entstehung endogener siRNA („small interfering RNA“) oder miRNA (micro RNA) sowie die RNA-Interferenz (RNAi) durch Lentiviren.

Von diesem Mechanismus, der bei den meisten höheren Organismen beschrieben wurde, vermutet man, dass es sich um ein natürliches regulatorisches System der Zelle zur Abwehr von viralen Angriffen handelt. Doppelsträngige RNA entsteht bei der Vermehrung vieler Viren und wird daher in den Zellen als Fremdkörper erkannt und zerstört.

Die Methode der RNA-Interferenz ist neuerdings auch ein sehr beliebtes Instrument in der **experimentellen Genetik** und wird auch in ersten Ansätzen bereits in der Therapie von Krankheiten eingesetzt. In der **experimentellen Genetik** hat sich die RNA-Interferenz als Möglichkeit zur Stilllegung von Genen („*gene knock-down*“) etabliert, da dadurch eine noch unbekannt Funktion eines Gens/Proteins untersucht werden kann. Dafür werden insbesondere synthetische siRNA- oder sogenannte shRNA-Moleküle (*short hairpin RNA*) eingesetzt (◉ Abb. 10.3). Diese können entweder direkt mit Hilfe verschiedener Transfektionstechniken in die Zellen eingeschleust werden (wie zum Beispiel mithilfe von Liposomen oder durch Elektroporation), oder mithilfe eines Vektors (wie beispielsweise eines shRNA-codierenden Plasmids oder eines Virus; s. a. ▶ S. 14, ▶ S. 18, ▶ S. 23). Die durch Transfektionstechnik eingebrachten siRNA-Sequenzen binden im Zytoplasma spezifisch an mRNA-Moleküle und bauen diese ab; sie haben nur zeitlich begrenzte Haltbarkeit. Die mithilfe eines Vektors eingeschleusten Sequenzen werden unter Ausnutzung der zellulären Mechanismen transkribiert. Dafür können Konstrukte wie Adeno-assoziierte Viren, Adenoviren oder Lentiviren eingesetzt werden. Adeno-assoziierte und Adenoviren mutieren das Genom der Zielzelle nicht, gehen allerdings nach der Zellteilung wieder verloren. Lentiviren dagegen integrieren in das Wirtsgenom und werden bei der Zellteilung an Tochterzellen weitergegeben, stellen also stabile Veränderungen dar (◉ Abb. 10.3). Ihre Integration bedeutet jedoch Mutation des Genoms der Zielzelle, was auch die wesentlichen Sicherheitsbedenken bei ihrem möglichen Einsatz *in vivo* sind. Desweiteren könnten sie eine systemische Immunreaktion auslösen oder auch im Genom der Zielzelle ungeplant Gene stilllegen.

### 10.3.5 Gentherapie

Unter Gentherapie versteht man das Einbringen von Nucleinsäuren (DNA oder RNA) in die Körperzellen eines Individuums, um damit eine Krankheit zu behandeln. Dabei wird ein intaktes Gen in das Genom einer Zielzelle eingebracht, um dort ein defektes, für die Krankheit ursächliches Gen zu ersetzen. Beim Menschen wurden und werden Gentherapien – z. B. in Rahmen von klinischen Studien – durchgeführt.

Das übliche Verfahren in der Gentherapie besteht darin, dem Körper einige Zellen zu entnehmen und in diese im Labor (*in vitro*) die entsprechenden Nucleinsäure-Sequenzen einzubringen. Anschließend vermehrt man die Zellen, bevor sie dann wieder in den Körper eingebracht werden. Eine weitere Variante ermöglicht auch die Gentherapie direkt im Körper (*in vivo*). Je nach angewandter Technik kann die Nucleinsäure in das Zellgenom integrieren (s. a. ncRNA, ▶ Kap. 10.3.4) oder lediglich zeitweise in der Zelle verbleiben und dort wirken; entsprechend kann der therapeutische Effekt dauerhaft bestehen oder zeitlich beschränkt sein.

Um eine therapeutische Nukleinsäure in eine Zelle zu transportieren (Transfer) gibt es verschiedene Methoden. Bei einer **Transduktion** (die am häufigsten verwendete Methode) bringt man die therapeutische Sequenz mithilfe eines viralen Vektors (ein modifiziertes Virus als Vehikel) in die Zelle ein. Die **Transfektion** (chemisch) beschreibt eine Methode, bei der die Nukleinsäure und eine elektrisch geladene Verbindung (z. B. Calciumphosphat) gemeinsam zu den Zellen gegeben werden. Die elektrisch geladene Verbindung bindet an die Zellmembran und wird ins Zytoplasma der Zelle aufgenommen (endozytiert). Eine (physikalische) Transfektion besteht aus Elektroporation durch einen Stromstoß, wodurch die Zellmembran vorübergehend durchlässig wird, sodass der Vektor in die Zelle eindringen kann.

Das Einfügen der DNA-Sequenz eines intakten Gens hat nur bei sogenannten monogenetischen Erkrankungen Aussicht auf Erfolg (vgl. ► Kap. 14.6). Erkrankungen, die durch komplexere genetische Schäden ausgelöst werden, wie zum Beispiel Krebs, können mit Gentherapie nicht ursächlich behandelt werden. Außerdem darf eine Gentherapie aus ethischen Gründen und auch die Sicherheit betreffenden Gesichtspunkten nur in somatischen Zellen (Körperzellen) durchgeführt werden, damit diese neue („künstlich eingefügte“) genetische Information nicht an Nachkommen weitergegeben werden kann.

Das größte **Risiko** der Gentherapie ist eine ungerichtete Integration der Nukleinsäure an unpassender Stelle innerhalb des Genoms der Empfängerzelle. Da der Ort der Integration nicht vorhersagbar ist, können andere vorher intakte Gene in ihrer Funktion gestört werden. Dadurch könnte man im schlimmsten Fall den therapeutischen Nutzen des eingefügten neuen Gens mit der Störung eines vorher intakten Gens und dessen evtl. krankhaften Folgen erkaufen haben.

Aktuelle **Therapeutika**, die auf RNA-Interferenz basieren, befinden sich in den späten Phasen der klinischen Anwendung. So wird heute zum Beispiel siRNA gegen altersbedingte Makuladegeneration (Degeneration der Makula = gelber Fleck = Fleck des schärfsten Sehens) eingesetzt. Die entsprechende siRNA richtet sich gegen VEGF („*vascular endothelial growth factor*“); die klinische Studie befindet sich in Phase III. Auch gegen virale Lungeninfektion (gegen das Viruskapsid, klinische Studie Phase II) sowie bei Krebserkrankungen setzt man bereits RNA-Interferenz ein (shRNA gegen TGF $\beta$ 1 („*transforming growth factor  $\beta$ 1*“)).

## 14 Formalgenetik und die Regeln von Gregor Mendel

Die Formalgenetik beschäftigt sich mit den Gesetzmäßigkeiten bei der Weitergabe genetischer Information von einer Generation zur nächsten. Die Analyse erfolgt anhand der Phänotypen, die sich aus Kreuzungsexperimenten ergeben und Rückschlüsse auf den Genotyp zulassen. Gene, die für die Ausprägung eines Merkmals verantwortlich sind, können in mehreren Varianten (Allelen) vorliegen, die rezessiv, dominant oder kodominant zueinander sind. Sie können gekoppelt vorliegen, ihre Aktivität kann „geprägt“, also festgelegt sein durch epigenetische Veränderungen.

### 14.1 Wichtige Begriffe in der Formalgenetik

Der Genort oder **Genlocus** (Plural = Genloci) ist die Position eines Gens auf den Chromosomen. Der **Genotyp** beschreibt die Gesamtheit der Gene eines Organismus, während die Ausprägung des Genotyps, also das Erscheinungsbild oder die Summe der ausgeprägten Merkmale eines Lebewesens als **Phänotyp** bezeichnet werden. Gene können in mehreren unterschiedlichen Varianten, den **Allelen**, vorliegen. Das in einer Population am häufigsten vorkommende bzw. das als erstes beschriebene Allel wird als **Wildtypallel** bezeichnet. Von manchen Genen sind hunderte von Allelen bekannt, das nennt man dann **multiple Allelie**. Liegen im diploiden Chromosomensatz zwei gleichartige Allele vor, spricht man von **Homozygotie**, unterscheiden sie sich, von **Heterozygotie**. Bei Organismen, die für ein bestimmtes Gen heterozygot sind, kann eines der beiden Allele sich nicht im Phänotyp äußern; es wird dann als **rezessives** Allel bezeichnet, das sich im Phänotyp durchsetzende, erkennbare Allel als **dominantes**. Werden beide Allele nebeneinander im Phänotyp sichtbar, spricht man von **Kodominanz**. Beispiel hierfür ist das menschliche ABO-Blutgruppensystem, das sich durch Glykoproteine in der Membran der roten Blutkörperchen äußert. Für die Phänotypen A, B und 0 ist ein einziges Gen mit drei Allelen verantwortlich. Neben der Kodominanz gibt es auch eine **unvollständige Dominanz**, bei der die einfache Gendosis (also nur 1 Allel) zu einem abgeschwächten, oft intermediären Merkmal im Phänotyp führt.

Bei der genetischen Analyse bemüht man sich, die Vererbung von Genen in aufeinander folgenden Generationen anhand der hervorgebrachten Merkmale nachzuvollziehen.

Dabei entstehen Probleme, wenn einzelne Gene mehrere Merkmale beeinflussen, oder andere Merkmale von mehreren Genen gemeinsam geprägt werden. Beeinflusst ein Gen mehr als ein Merkmal, nennt man das **Pleiotropie**. Beispiel hierfür ist die **Phenylketonurie** (PKU): Durch Mutation im Gen für das Enzym Phenylalanin-Hydroxylase kann das zelltoxische Phenylalanin nicht abgebaut werden, es rei-

chert sich in den Zellen an (falls keine strenge phenylalaninarme Ernährung erfolgt) und führt zu Entwicklungsstörungen und Schäden im Zentralnervensystem. Bei der **Polygenie** dagegen wird ein Merkmal von mehreren Genen beeinflusst (z. B. Hautpigmentierung beim Menschen).

Unter **Penetranz** versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der sich ein dominantes Allel im Phänotyp ausprägt. Die Penetranzrate gibt den Prozentsatz der Individuen in einer Population an, die bei Anwesenheit eines bestimmten Gens den Phänotyp ausbilden. Unterschiedliche Penetranz z. B. kann auch bedeuten, dass die Ausprägung einer Genveränderung auch Generationen überspringen kann. Die **Expressivität** beschreibt das Ausmaß der Ausprägung eines genetischen Merkmals im Individuum, d. h., ein genetisches Merkmal kann bei unterschiedlichen Individuen unterschiedlich stark ausgeprägt werden.

Die Gesetzmäßigkeiten der Formalgenetik wurden an einer Reihe von Organismen erarbeitet. Bei Gregor Mendel waren es Erbsen (*Pisum sativum*).

Die heute häufig benutzte Taufliege (*Drosophila melanogaster*) hat den Vorteil einer relativ einfachen Haltung sowie eines kurzen Generationszyklus von nur wenigen Tagen. Beim Menschen behilft man sich zur Aufklärung von Erbgängen mit Stammbaumanalysen, die auf Familienanamnese beruhen.

## 14.2 Die Mendel'schen Regeln

Die zufallsmäßige Verteilung von väterlichen und mütterlichen Chromosomen wurde erstmals von Gregor Mendel um 1865 beschrieben. Mendel benutzte Pflanzen, die ausschließlich homozygot für rezessive oder dominante Allele waren. Er kreuzte eine Erbsenrasse mit purpurfarbenen Blüten mit einer weiß blühenden Pflanze (entspricht der Eltern- oder Parentalgeneration, P). Nach Übertragung der Pollen der weiß blühenden auf die Stempel der rot blühenden Pflanze säte er die Früchte neu aus. Bei den Pflanzen der nachfolgenden Generation (erste Filialgeneration, F1) wertete er die Blütenfarbe aus. Meist führte er zur Kontrolle auch eine reziproke Kreuzung durch (Pollen der purpur blühenden Pflanze wurden auf die weiß blühende übertragen). Er kreuzte auch die F1-Pflanzen untereinander und erhielt so die F2-Generation.

### 14.2.1 Uniformitätsregel

Kreuzt man zwei Individuen einer Art (P), die sich in einem Merkmal unterscheiden und für dieses Merkmal (diesen Genort) homozygot sind, so entstehen heterozygote Tochterindividuen (F1-Generation = Filial-Generation) mit – bezogen auf dieses Merkmal – identischem Phänotyp (= uniform).

Das heißt, alle F1-Individuen sind untereinander gleich, in Mendels Experiment also purpurne Blüten, da das purpur-Allel dominant war (Genotyp purpur Rot = R und weiß = w) (○ Abb. 14.1).



○ **Abb. 14.1:** Vererbungs-Schemata für die von Mendel aufgestellte Uniformitäts- (A) und Spaltungsregel (B) (dominant wirkende Gene sind in Groß-, rezessive Gene in Kleinbuchstaben dargestellt).

### 14.2.2 Spaltungsregel

Kreuzt man diese Heterozygoten der F1-Generation untereinander, so spalten sich die Phänotypen der P-Generation in einem festen Zahlenverhältnis auf: 3:1 im dominant-rezessiven Erbgang, 1:2:1 im intermediären Erbgang.

Mendel erhielt in der F2 wieder Erbsen mit den Blütenfarben purpur und weiß. Da das purpur-Allel dominant war, erschien es sowohl bei homo- als auch bei heterozygoten Pflanzen. Das Verhältnis war also 3(purpur): 1(weiß, homozygot); dieses Verhältnis gilt jedoch nur bei vollständiger Dominanz (○ Abb. 14.1).

### 14.2.3 Unabhängigkeitsregel oder die Regel von der Neukombination der Gene

Kreuzt man zwei homozygote Individuen (P), die sich in mehreren Merkmalen unterscheiden, so werden die Allele jedes Genortes unabhängig voneinander an die Nachkommen weitergegeben. Dies führt in der F2 zu einer Aufspaltung der Phänotypen im Verhältnis 9: 3: 3: 1.

In der F2 entstehen also neue Merkmalskombinationen. Sind die Gene für diese Merkmale nicht gekoppelt, erhält man ein festes Zahlenverhältnis; je näher die Gene jedoch zueinander liegen, desto eher werden sie gemeinsam (gekoppelt) vererbt. Im Beispiel von □ Tabelle 14.1 entstehen Phänotypen im Verhältnis 9:3:3:1; die Gene Ge (gelb), Gl (glatt), gr (grün) und ru (runzlig) sind dabei vollständig ungekoppelt!

Im Falle Mendels handelte es sich um eine Erbsenrasse, die glatte (Gl) und gelbe (Ge) Samen hervorbrachte; er kreuzte sie mit einer Rasse, die runzlige (ru) und zugleich grüne (gr) Samen hatte. Die F1 war einheitlich und bestätigte somit die erste Mendel'sche Regel. Die Phänotypen der F2 hatten ein Verhältnis von 9:3:3:1 (Gelbe Glatte: Gelbe runzlige: grüne Glatte: grüne runzlige).



▣ **Tab. 14.1:** Kombinationsmöglichkeiten in der F<sub>2</sub>: es entstehen phänotypisch 9 (Ge Gl): 3 (Ge ru): 3 (gr Gl):1 (gr ru); (dominante Gene sind in Groß-, rezessive in Kleinbuchstaben gedruckt).

	Ge Gl	Ge ru	gr Gl	gr ru
Ge Gl	Ge Gl gelb glatt	Ge Gl gelb glatt	Ge Gl gelb glatt	Ge Gl gelb glatt
Ge ru	Ge Gl gelb glatt	Ge ru gelb runzl.	Ge Gl gelb glatt	Ge ru gelb runzl.
gr Gl	Ge Gl gelb glatt	Ge Gl gelb glatt	gr Gl grün glatt	gr Gl grün glatt
gr ru	Ge Gl gelb glatt	Ge ru gelb runzl.	gr Gl grün glatt	gr ru grün runzl.

Auf diesen Versuchen basieren auch die heute geltenden grundlegenden Aussagen der Genetik:

- Allele trennen sich bei der Bildung von Gameten
- Allele werden unabhängig voneinander kombiniert.

Wie man heute weiß, gilt dies nur mit dem wichtigen Zusatz:  
Die Allele müssen auf verschiedenen Chromosomen liegen oder weit voneinander entfernt auf dem gleichen Chromosom, damit sie mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Rekombination getrennt werden können.

Erbgänge, die bei ungekoppelten Merkmalen den Mendel'schen Regeln folgen, sind zum Beispiel: autosomal-dominanter und rezessiver Erbgang, X-chromosomal-dominanter und rezessiver Erbgang sowie Y-chromosomaler (hollandrischer) Erbgang. Nicht berücksichtigt bzw. Ausnahmen der Mendel'schen Vererbungslehre sind z. B. gekoppelte Gene (vgl. ► Kap. 14.3), die Multifaktorielle Vererbung, das Genomische Imprinting (► S. 164) und die Mitochondriale Vererbung (► S. 156).

### 14.3 Genkopplung und Genkartierung

Gene, die auf demselben Chromosom liegen, nennt man gekoppelt. Die Rekombinationshäufigkeit der Allele während der Meiose steigt proportional mit der Entfernung der Gene zueinander. Je geringer der Genabstand, umso vollständiger die Kopplung und umso geringer die Wahrscheinlichkeit einer Rekombination. Deshalb kann man aus der Rekombinationshäufigkeit auf die Entfernung der Allele voneinander schließen. Eng gekoppelte Gene werden nicht oder nur selten durch Rekombination getrennt; sie werden als **Haplotypen** (= Reihe von eng gekoppelten Genen) von Generation zu Generation weiter vererbt.

Die Analyse von gekoppelten Genen erlaubt die Erstellung von so genannten relativen Genkarten. Tritt bei Kreuzungsversuchen z. B. eine getrennte Weitergabe zweier Gene in 15 von 100 Fällen auf (= 15%), entspricht dies einem relativen Genabstand von 15cM. Eine Rekombinationseinheit von 1% wird als ein Centi-Morgan (cM) bezeichnet (nach T.H. Morgan). Unberücksichtigt bei dieser Methode bleiben das Auftreten von mehrfachem cross over und ungleiche Verteilung von Rekombinationsereignissen über die Länge des Chromosoms.

Das **centiMorgan** ist eine Maßeinheit, in der genetische Distanzen angegeben werden, also der genetische Abstand zweier Loci auf einem Chromosom. Es ist keine physikalische Maßeinheit, sondern gibt eine Wahrscheinlichkeit an.

Zwei Loci sind 1 cM entfernt, wenn die Rekombinations- (crossing over-) Häufigkeit zwischen diesen Loci 1% pro Meiose beträgt, also im Durchschnitt ein cross over in 100 Meiosen auftritt.

$$\text{Rekombination[cM]} = \frac{\text{Anzahl rekombinierter Nachkommen}}{\text{Gesamtnachkommen}}$$

## 14.4 Populationsgenetik und das Hardy-Weinberg-Gesetz

Die Populationsgenetik untersucht Vererbungsvorgänge innerhalb einer Population. Dabei werden die relative Häufigkeit homologer Gene in Populationen (= **Genfrequenz**) und deren Veränderung unter dem Einfluss von Mutation, Selektion, und **Gendrift** (= zufällige Veränderung der Genfrequenz in einer Population) berücksichtigt. Das von Wilhelm Weinberg und Godfrey Harold Hardy beschriebene **Hardy-Weinberg-Gesetz** (1908) besagt, dass sich in einer idealen Population das Verhältnis zwischen den Allelen eines Gens im Laufe von Generationen nicht ändert, dass also ein Gleichgewicht vorliegt.

Es seien:

$p^2$  = Frequenz der Homozygoten mit Merkmal P

$q^2$  = Frequenz der Homozygoten mit Merkmal Q

$2pq$  = Frequenz der Heterozygoten (Merkmale P und Q),

dann sind die Häufigkeiten für die verschiedenen Genotypen bei zufälliger Kombination der Gene in einer Bevölkerung:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1.$$

Diese Regel gilt jedoch nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen:

- Die Population muss ausreichend groß sein, damit es keine Zufallsabweichungen gibt.

- Die Elternkombinationen müssen unabhängig von dem zu untersuchenden Merkmalsystem erfolgen; es muss also eine ungerichtete Paarung (= Panmixie) stattfinden.
- Mutationen müssen beide Allele gleich häufig betreffen.
- Es gibt keine Selektion; keiner der Phänotypen darf einen Selektionsvorteil gegenüber dem anderen besitzen.
- Es finden keine Zu- oder Abwanderungen (Migration) statt, die die Allelfrequenz verändern.

### **Phenylketonurie (PKU) als einfaches Beispiel für die Anwendung der Hardy-Weinberg-Regel:**

Die Phenylketonurie ist eine Stoffwechselkrankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang (s. ► Kap. 14.6). Dies bedeutet, dass nur Homozygote erkrankt sind, Heterozygote sind Überträger. In Deutschland (ca. 80 Millionen Einwohner) gibt es grob geschätzt ungefähr 8000 Betroffene (also Homozygote). Daraus ergibt sich für Homozygote die Frequenz:

$$p^2 = 8000/80\,000\,000 = 0,0001$$

dann ist  $p = 0,01$  und  $p + q = 1$ .

Daraus folgt  $q = 1 - p = 0,99$ .

Die Frequenz für Heterozygote ( $2pq$ ) ist dann:

$$2pq = 2 \times 0,01 \times 0,99 = 0,0198.$$

Rechnet man dies auf die Bevölkerung um, so ergibt sich für die Zahl der Heterozygoten:

$$0,0198 \times 80\,000\,000 = 1\,584\,000.$$

Dies bedeutet also, dass nahezu 1,6 Mio. der Bevölkerung in Deutschland heterozygot für das PKU-Allel sind.

Die **Hardy-Weinberg-Regel** besagt, dass in einer idealen Population Allelfrequenzen und Allelverteilungen in aufeinanderfolgenden Generationen gleich bleiben. In realen Populationen jedoch wirken sich vor allem Mechanismen der Selektion aus, die gewisse Allele gegenüber anderen bevorzugen.

So werden mischerbige (heterozygote) Individuen von der Selektion gegenüber reinerbigen (homozygoten) häufig bevorzugt, da sie sich im Sinne der Evolution als „fitter“ erweisen (vgl. z. B. Sichelzellanämie, ► Kap. 14.6). Umgekehrt erweist sich Inzucht, also die Paarung genetisch nah verwandter oder identischer Individuen, als nachteilig, was insbesondere auch auf das vermehrte Auftreten rezessiver Erbkrankheiten zurückzuführen ist. Die Populationsgenetik ist heute besonders in der Tier- und Pflanzenzucht von großer Bedeutung.

Weitere wichtige Fachbegriffe in der Populationsgenetik sind:

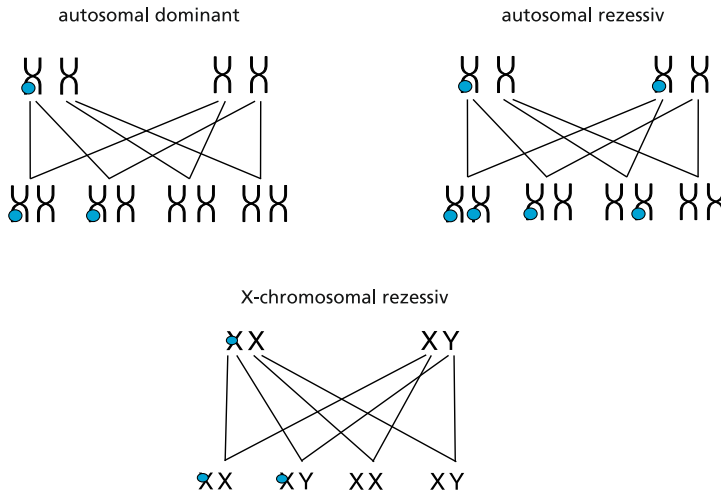
- **Selektion** bedeutet, dass unter gegebenen Umweltbedingungen aus genetischen Gründen nicht alle Individuen einer Population Nachkommen haben.
- Unter **Genpool** versteht man die Summe der Erbanlagen aller Angehörigen einer Population zu einem gegebenen Zeitpunkt.
- Als **Genetische Vielfalt** bezeichnet man die Anzahl genetischer Varianten in einer gegebenen Population.
- **Gendrift** beschreibt eine zufällige Veränderung der Genfrequenz innerhalb des Genpools einer Population.
- **Fitness** ist ein Fachbegriff der Populationsgenetik, der nicht wie umgangssprachlich „gut trainiert“ bedeutet, sondern das „Überleben der am meisten Angepassten“ beschreibt.

## 14.5 Erbgänge

Für das Verständnis der genetischen Hintergründe von Merkmalen sind kontrollierte Kreuzungen und eine große Zahl von Nachkommen notwendig. Da dies beim Menschen nicht möglich ist, führt man hier Stammbaumanalysen durch, die einerseits auf Familienanamnese beruhen, andererseits heute aber auch auf molekularbiologischen Merkmalen. Anhand dieser Daten kann dann ein Stammbaum erstellt werden.

### 14.5.1 Autosomal-dominanter Erbgang

Beim Menschen findet man relativ häufig autosomal-dominant vererbte Merkmale. Dabei folgen die erkrankten Individuen in den Generationen unmittelbar aufeinander und betreffen sowohl das männliche wie das weibliche Geschlecht. Nicht erkrankte Familienmitglieder geben das krank machende Gen nicht weiter, sie sind auch genotypisch unauffällig. Die Wahrscheinlichkeit für Erkrankung oder Nichterkrankung bei den Nachkommen eines erkrankten Individuums beträgt jeweils 50 % (◉ Abb. 14.2). Die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung der Nachkommen einer *gesunden* Person ist jedoch nicht gleich Null, sondern entspricht der Wahrscheinlichkeit von Neumutationsraten innerhalb dieses Gens. Beispiele für diesen Erbgang sind Hypercholesterinämie, Retinoblastom, Achondroplasie, Neurofibromatose Typ 1 und Chorea Huntington (vgl. ► Kap. 14.6).



◉ **Abb. 14.2:** Schemata für den autosomal dominanten, den autosomal rezessiven sowie für den X-chromosomal rezessiven Erbgang.

### 14.5.2 Autosomal-rezessiver Erbgang

Typisch für rezessive Gene beim Menschen ist, dass sie unauffällig über Generationen übertragen werden können durch heterozygote Merkmalsträger (= Konduktoren); nur homozygote Individuen prägen das Merkmal aus.

In der Regel werden rezessive Erbkrankheiten bei den Eltern erst durch die Geburt erkrankter Kinder offensichtlich. Dies tritt nur auf, wenn beide Eltern Überträger sind. Nach den Mendel'schen Regeln sind 25 % Betroffene, 50 % Überträger und 25 % gesunde Individuen zu erwarten (◉ Abb. 14.2).

Beispiele für diesen Erbgang sind die Mukoviszidose (zystische Fibrose), die durch eine Funktionsstörung schleim- und schweißproduzierender Drüsen gekennzeichnet ist, sowie die Phenylketonurie (vgl. ► Kap. 14.6).

### 14.5.3 X-chromosomal-rezessiver Erbgang

Zu den rezessiven Merkmalen, die auf dem X-Chromosom liegen, gehören z. B. die Rot-Grün-Blindheit, zwei Formen der Hämophilie (Bluterkrankheit) und die Duchenne Muskeldystrophie (vgl. ► Kap. 14.6), die – beginnend im Knabenalter – gekennzeichnet ist durch einen fortschreitenden Muskelzerfall.

Hier wird das Merkmal nur ausgeprägt, wenn eine Frau das Gen homozygot trägt bzw. ein Mann hemizygot ist. In Generation 1 liegt im gezeigten Beispiel (◉ Abb. 14.2) bei der Frau das krank machende Gen vor, aber in heterozygotem Zustand. Da alle männlichen Nachkommen ein X-Chromosom von der Mutter erben, liegt die Wahrscheinlichkeit, das defekte X-Chromosom zu tragen, für einen männ-

lichen Nachkommen bei 50 %. Die Wahrscheinlichkeit für die weiblichen Nachkommen, Konduktorin (heterozygot und dabei klinisch unauffällig) zu sein, liegt ebenfalls bei 50 %.

Bei **X-chromosomal dominanten** Merkmalen (sie sind sehr selten) sind heterozygote weibliche Individuen und alle männlichen getragenden Individuen krank. Trägt die Frau das Gen heterozygot, der Mann ist gesund, so sind 50 % der weiblichen und 50 % der männlichen Nachkommen krank. Trägt der Mann das Gen, sind alle weiblichen Nachkommen krank, die Söhne jedoch zu 100 % gesund, z. B. Rett-Syndrom (vgl. ► Kap. 14.6).

#### 14.5.4 *Holländischer Erbgang*

Beim **Y-chromosomalen Erbgang** (holländischer Erbgang) kann das krankmachende Merkmal nur vom Vater auf den Sohn vererbt werden. Ohne Ausnahme sind alle (100 %) der Söhne von betroffenen Vätern auch Träger des „defekten“ Y-Chromosoms, erkranken also und vererben dieses Chromosom weiter auf ihre Söhne. Alle weiblichen Nachkommen sind **nicht** betroffen.

#### 14.5.5 *Mitochondriale Vererbung*

Die mitochondriale DNA (mtDNA) bei Tieren wird überwiegend über die mütterliche Linie vererbt, da die Zygote meist nur die mütterlichen Mitochondrien enthält (**maternale Vererbung** = zytoplasmatische = extra-chromosomale). Somit tragen bei vielen Tieren und auch beim Menschen beide Elternteile gleichermaßen zum Genom bei, der überwiegende Teil der mtDNA stammt jedoch von der Mutter. Die mitochondriale Vererbung ist jedoch in verschiedenen Eukaryoten-Gruppen unterschiedlich. So stammen die Mitochondrien bei Hefen, einigen Muscheln und Insekten von beiden Eltern (**biparentale Vererbung**).

#### 14.5.6 *Stammbaumrekonstruktion*

Nichtrekombinierende DNA-Bereiche (es findet also kein Austausch statt) sind das geeignete Material, Abstammungslinien in die Vergangenheit zurückzuverfolgen. Dazu gehören die mitochondriale DNA (mtDNA), nichtrekombinierende Bereiche des X-Chromosoms und das Y-Chromosom. Die Rekombination von DNA-Bereichen vor der Befruchtung sowie die Kombination mütterlicher und väterlicher Anteile führen zu genetisch „einmaligen“ Gensequenzen; diese Genvielfalt ist wichtig für den Fortbestand der Art. Gleichzeitig aber erschwert sie die Arbeit von Archäogenetikern, die die genetische Abstammung einer Spezies untersuchen, und macht ein Rückrechnen zur Genkombination der Vorfahren unmöglich.

Zur Aufklärung von Abstammungsverhältnissen und von „Urzuständen“ in der Biologie werden seit Jahren leistungsstarke Computerprogramme zur Rekonstruktion von Stammbäumen aus molekularen Daten erfolgreich eingesetzt, die sich verschiedene methodische Ansätze und statistische Verfahren zu Eigen machen. Das Ergebnis solcher Untersuchungen ist ein **phylogenetischer Baum**, also ein Baum, der die evolutionären Beziehungen zwischen verschiedenen Arten, von

denen man vermutet, dass sie gemeinsame Vorfahren besitzen, darstellt. Phylogenetische Bäume werden heute meist anhand von sequenzierten Genen der untersuchten Spezies aufgebaut. Dabei berechnet man die Sequenzübereinstimmung („Alignment“) des gleichen Gens (oder evtl. der gleichen Gene) dieser Arten, und verwendet diese Ähnlichkeiten oder Unterschiede, um den Baum aufzubauen. Arten, deren Sequenzen ähnlich sind, liegen im Baum dann näher beieinander als solche mit stark unterschiedlichen Sequenzen.

Die **mitochondriale Vererbung** (vgl. ▶S. 28) ist ein sehr wertvolles Werkzeug für Untersuchungen der menschlichen Abstammung, vor allem weil mtDNA eine recht konstante Mutationsrate zeigt (man kann also ziemlich genau sagen, wann sich zeitlich gesehen die Vorläufer zweier Volksstämme voneinander entfernt haben). Die mtDNA stammt überwiegend (oder ausschließlich) von der Mutter, da die reife männliche Keimzelle (Spermium) keine Mitochondrien mehr besitzt, und es findet keine DNA-Rekombination statt. Sequenzuntersuchungen an mtDNA vieler Probanden und Anordnung ihrer Ähnlichkeiten auf einem Stammbaum führten zu dem Ergebnis, dass diese mitochondriale „Ur-DNA“ aus Afrika stammen muss („*Out of Africa*“-Hypothese); es besteht diese Hypothese betreffend jedoch bislang kein wissenschaftlicher Konsens. Da die mtDNA fast ausschließlich von der mütterlichen Seite stammt, lässt sich über mtDNA-Analysen der Verwandtschaftsgrad der weiblichen Seite bestimmen („Ur-Eva“, „**mitochondriale Eva**“).

Das **Y-Chromosom** rekombiniert über rund 95 % seiner Länge nicht mit dem X-Chromosom; die DNA aller Männer muss also in diesem Bereich auf einen einzigen Vorfahren zurückgehen. Da das Y-Chromosom nur über die männliche Linie vererbt wird, ist der sogenannte „Ur-Adam“ („**Adam des Y-Chromosoms**“) also ein urzeitlicher Mann, der mit allen zu einem bestimmten Zeitpunkt lebenden Männern über eine direkte Abstammungslinie (und ausschließlich über männliche Ahnen) definiert ist.

Auch das Y-Chromosom betreffend wiesen Stammbaumrekonstruktionen eindeutig auf einen afrikanischen Ursprung des Y-Chromosoms hin, wenn auch nicht so deutlich wie die mtDNA.

## 14.6 Erbkrankheiten

Als Erbkrankheiten bezeichnet man Erkrankungen, die entweder durch ein Gen (monogen) oder durch mehrere veränderte Gene und Umweltfaktoren (polygen) verursacht sind und an die Nachkommen weitergegeben werden. Die meisten genetisch bedingten Erkrankungen kommen durch das Zusammenspiel mehrerer genetischer und nichtgenetischer Faktoren zustande, sind also **polygen**. Dazu gehören viele Fehlbildungen, wie zum Beispiel Herzfehler oder Spaltbildungen, jedoch auch Krebs-erkrankungen und Prädisposition (Veranlagung) für bestimmte Erkrankungen, Diabetes und Asthma. Zu den **monogen** bedingten Erkrankungen zählen vor allem Sichelzellanämie (▶S. 159), Phenylketonurie (▶S. 152, ▶S. 160), Mukoviszidose (▶S. 154, ▶S. 160), Marfan-Syndrom, Hypercholesterinämie (▶S. 153, ▶S. 158), Hämophilie (▶S. 162) und Muskeldystrophie. Erbkrankheiten folgen unterschiedlichen Erbgängen; man unterscheidet autosomal-dominante, autosomal-rezessive,

gonosomale und mitochondriale Erbgänge (vgl. auch ► Kap. 14.5.6). In diesem Kapitel können nur einige Erbkrankheiten beispielhaft kurz beschrieben werden.

### 14.6.1 Trinucleotid-Repeat-Vermehrung

Direkte repetitive Trinucleotide sind im menschlichen Genom nicht selten; die meisten davon finden als polymorphe Mikrosatellitenmarker Verwendung. Bestimmte Wiederholungen von CAG/CTG und CCG/GGC zeigen jedoch außerdem ein anormales Verhalten. Unterhalb einer bestimmten Länge sind alle repetitiven Sequenzen in der Mitose und Meiose stabil. Überschreiten sie eine bestimmte Länge, werden sie extrem instabil. So bestehen stabile, nicht pathologische Allele aus 10–30 repetitiven Grundelementen, instabile pathologische dagegen aus 40–100 solcher Elemente.

Bei einigen Erbkrankheiten findet man eine Abweichung in der Anzahl dieser DNA-Sequenzen, den sog. **Trinucleotid-Repeats**. Überschreitet die Zunahme derartiger Repeats eine definierte Zahl, kommt es zur Erkrankung. Der Schweregrad der Krankheit kann davon abhängen, wie groß die Abweichung von der Länge der normalen Repeats ist (je mehr Repeats, desto schwerer und früher die Ausprägung der Erkrankung). Beispiele von Erkrankungen, die aufgrund der Repeat-Verlängerung entstehen, sind Chorea Huntington (erblicher Veitstanz) und Myotone Dystrophie.

### 14.6.2 Autosomal-dominant vererbte Krankheiten

Hier führt bereits ein verändertes Allel auf einem der beiden homologen Chromosomen zur Merkmalsausprägung. Die Erkrankung tritt – im Gegensatz zum autosomal-rezessiven Erbgang – in jeder Generation auf. Beispiele hierfür sind Chorea Huntington („Veitstanz“), Retinoblastom (► S. 52, ► S. 153), Familiäre Hypercholesterinämie (► S. 153), Marfan-Syndrom, Myotone Dystrophie Typ I, Neurofibromatose (Morbus Recklinghausen) und die Sichelzellenanämie (► S. 135, ► S. 159).

▣ **Tab. 14.2:** Autosomal-dominant vererbte Krankheiten

Krankheit	zugrunde liegende Mutation	Häufigkeit	Symptome
<b>Chorea Huntington</b> (HD = „Huntington’s Disease“)	Basentriplett CAG auf Chromosom 4p16 ist bis zu 250-mal wiederholt, beim Gesunden nur 9–35-mal; CAG codiert für Glutamin. Im mutierten Protein sind viele Glutaminreste aneinander gereiht.	1:10 000	neurodegenerative Erkrankung; das fehlerhafte Protein (Huntington) lagert sich im Gehirn ab (amyloidähnliche Ablagerungen) und zerstört Gehirnzellen. Endstadium Demenz.



Krankheit	zugrunde liegende Mutation	Häufigkeit	Symptome
<b>Marfan-Syndrom</b>	Mutation im Fibrillin-Gen (Fibrillin-1-Gen = FBN1) auf Chromosom 15q21; führt zu verkürztem Genprodukt und veränderten Mikrofibrillen im Bindegewebe.	1:5000;	Instabilität aller Bindegewebe im Körper; sehr lange, feine Gliedmaßen, Verkrümmung der Wirbelsäule, Überbeweglichkeit der Gelenke, Herzklappenfehler, Linsenluxation, Grüner und Grauer Star, Netzhautablösung.
<b>Myotone Dystrophie („Muskel-schwund“)</b>	Typ 1: Verlängerung der Trinukleotidsequenzen CTG auf Chromosom 19. Bei Typ 2: vermehrt Wiederholungen der Tetranukleotidsequenz CCTG auf Chromosom 3. Mutationen führen zu verminderter Produktion von Myotin-Proteinkinase, die für Struktur und Funktion von Skelett- und Herzmuskulatur wichtig ist.	Typ 1: 5:100 000 Typ 2: 0,5:100 000	generelle Muskelschwäche, Augenlinsen trübung, hormonelle Störung (Hypogonadismus = es werden zu wenig Hormone in den Gonaden gebildet durch Störung in der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse)); in Folge Hodenatrophie, Menstruationsstörungen.
<b>Neurofibromatose Typ 1 (NF1, Morbus Recklinghausen)</b>	Mutation im Neurofibromatose-Typ-1-Genlocus auf Chromosom 17q12. Das Genprodukt Neurofibromin reguliert normalerweise Zellwachstum und -differenzierung in Geweben (über den RAS-Signalübertragungsweg; s. ► Kap. 11.4.3). Die Mutation führt zu einem nicht funktionsfähigen Protein und in Folge zu übermäßigem Zellwachstum. Neurofibromatose Typ 1 ist die häufigste Form der Neurofibromatose (90 %);	1:3000 bis 1:4000	Multiorganerkrankung, die vor allem Haut und Nervensystem betrifft. Symptome sind typische Veränderungen der Haut (Neurofibrome = gutartige Tumoren, die von kleinen in der Haut verlaufenden Nervenfasern ausgehen), Hyperpigmentierungen der Haut, Skelettveränderungen und gehäuft Tumore (auch bösartige) im, aber auch außerhalb des zentralen Nervensystems.

### 14.6.3 Autosomal-rezessiv vererbte Krankheiten

Hier tritt der entsprechende Phänotyp bzw. die Erkrankung nur auf, wenn sich eine Mutation in beiden Kopien eines Gens auf beiden Autosomen ereignet hat; dies bedeutet, das betroffene Individuum hat ein verändertes Gen von jedem Elternteil geerbt. Beispiele für diesen Erbgang sind Mukoviszidose (► S. 154, ► S. 160), Phenylketonurie (► S. 152, ► S. 160), das androgenitale Syndrom und Xeroderma pigmentosum (► S. 161).

■ **Tab. 14.3:** Autosomal-rezessiv vererbte Krankheiten.

Krankheit	zugrunde liegende Mutation	Häufigkeit	Symptome
<b>Sichelzellanämie</b> (vgl. ► Kap. 12.2.1)	an Position 6 der $\beta$ -Globin-Untereinheit des Hämoglobins (auf Chromosom 11p15) ist das Codon für Glutaminsäure (GAG) durch Valin (GTG) ersetzt. Das resultierende Sichelzellhämoglobin bezeichnet man mit HbS, das nicht mutierte Hämoglobin mit HbA.	1:250 in der schwarzafrikanischen Bevölkerung	Erythrozyten mit HbS zeigen stark veränderte $O_2$ - und $CO_2$ -Bindungsaffinität, sie verformen sich bei abnehmendem Sauerstoffpartialdruck sichelförmig (kristallisieren), verfangen sich leicht in Kapillaren und lysieren. Es können entweder alle $\beta$ -Ketten betroffen sein (homozygote/schwere Form) oder nur ein Teil (heterozygote/mildere Form). Homozygote zeigen lebensbedrohliche Durchblutungsstörungen und leiden an schwerer chronischer Anämie (Blutarmut), häufig auch ischämischer Schlaganfall, Lungenentzündung, Herz- und Nierenversagen. Heterozygote zeigen schwächer ausgeprägte Symptome; sie sind außerdem vor den schweren Verlaufsformen der Malaria geschützt und stellen ein Beispiel für einen selektiven Vorteil Heterozygoter dar: Vermutlich können sich die Parasiten (Plasmodien) im HbS schlecht vermehren und die Sichelzellen werden bevorzugt phagozytiert.

Krankheit	zugrunde liegende Mutation	Häufigkeit	Symptome
<b>Mukoviszidose</b> (= cystische Fibrose) (s. a. ► S. 156)	Mutationen im Gen für CFTR („Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“) auf Chromosom 7q31.	1:2500	Drüsen produzieren sehr zähen Schleim, der die Ausführungsgänge verstopft und Lungenfunktion und Funktion der Verdauungsorgane (hauptsächlich Bauchspeicheldrüse) sehr beeinträchtigt. Durch Kanäle der Zellmembran können Chlorid-Ionen nicht mehr aus der Zelle heraustransportiert werden, der osmotische Wassertransport in den extrazellulären Raum unterbleibt. Als Folge enthalten alle Sekrete exokriner Drüsen (Drüsen mit Ausführungsgang) zu wenig Wasser.
<b>Phenylketonurie</b> (PKU) (► S. 152, ► S. 160)	Punktmutation auf Chromosom 12q22-q24 im Gen für Phenylalaninhydroxylase (PAH); es entsteht ein defektes Enzym PAH.	ca. 1:8000	Da das Enzym (PAH) defekt ist, können Betroffene die Aminosäure Phenylalanin (PA) nicht zu Tyrosin abbauen. PA reichert sich im Körper an, was unbehandelt zu einer schweren, fortschreitenden geistigen Entwicklungsstörung und zu Epilepsie führt. PA wird teilweise über alternative Stoffwechselwege zu Phenylelessigsäure (Phenylacetat), Phenylmilchsäure (Phenyllactat) oder Phenylbrenztraubensäure umgewandelt. Eine normale geistige Entwicklung kann nur gewährleistet werden, wenn die Aufnahme von PA über die Nahrung streng kontrolliert wird. Die Untersuchung auf PKU wird heute regelmäßig bei Neugeborenen durchgeführt (Neugeborenen-screening).

Krankheit	zugrunde liegende Mutation	Häufigkeit	Symptome
<b>androgenitales Syndrom (AGS)</b>	Ursache für AGS sind verschiedene Enzymdefekte, die Gene auf den Chromosomen 1, 6, 8, und 15 betreffen; in rund 90 % der Fälle ist das Enzym 21-Hydroxylase (auf Chromosom 6p21) mutiert, die Umwandlung von Cholesterin in Cortisol in der Nebennierenrinde ist blockiert.	ca. 1:5000 bis 1:15 000;	Der Enzymdefekt führt zu einem Stau der Vorstufen von Cortisol und Aldosteron in der Nebennierenrinde. Der Cortisol-Mangel wird über alternative Stoffwechselwege durch die Bildung männlicher Hormone (Androgene) kompensiert; das Ergebnis ist ein Überschuss an männlichen Hormonen. Dies führt bei weiblichen Betroffenen zur Vermännlichung (Virilisierung), bei männlichen Betroffenen zu einer vorgezogenen Pubertät (Pseudopubertas praecox).
<b>Xeroderma pigmentosum (XP)</b> (Mondscheinkrankheit)	Ursache für diese Erkrankung ist ein nicht funktionierendes DNA-Reparatursystem (Nucleotid-Exzisionsreparatur, NER, ► Kap. 13.4.2), hervorgerufen durch verschiedene Genveränderungen (insgesamt 8 verschiedene Loci: XPA bis XPG + XPV); die häufigste Form in Europa ist XPC auf Chromosom 3p25.	sehr selten, in Europa 0,5:100 000	Überempfindlichkeit der Haut gegenüber ultravioletten Strahlen. Betroffene können sich nur nachts draußen frei bewegen. Durch die nicht-funktionierende DNA-Reparatur sind frühe Sonnenbrände, eine bunt-scheckige Haut, trockene, faltige und frühzeitig alternde Haut vorhanden. Bereits im Kindesalter entstehen bösartige Tumore der Haut, jedoch auch an anderen Organen wie z. B. den Augen.

### 14.6.4 Gonosomale Erbkrankheiten

Betrifft eine genetische Veränderung die Geschlechtschromosomen X bzw. Y, so ist in den meisten Fällen das X-Chromosom betroffen, das Y-Chromosom trägt nur wenige Gene.

**X-chromosomal-rezessiver Erbgang** (▣ Tab. 14.4; s. a. ►S. 154): Kommt das veränderte X-Chromosom vom Vater, so sind weibliche Nachkommen nur betroffen, wenn sie auch von der Mutter ein mutiertes Gen erhalten, also zwei kranke X-Chromosomen besitzen; ist das mütterliche X-Chromosom nicht mutiert, so sind sie nur Überträgerinnen. Männliche Nachkommen sind nur betroffen, wenn sie von der Mutter ein mutiertes Allel bekommen haben, denn sie tragen ja das Y-Chromosom des Vaters.

Bei **X-chromosomal-dominanten Erbkrankheiten** (▣ Tab. 14.5) liegt die Wahrscheinlichkeit, dass männliche Nachkommen ein krankes X-Chromosom von der Mutter bekommen, bei 50 % (denn sie hat ja 2 X-Chromosomen zum vererben); vom Vater kann hier wieder nur das Y-Chromosom vererbt werden. Trägt eine Mutter dagegen zwei kranke X-Chromosomen, so sind alle Kinder (100 %) betroffen.

▣ **Tab 14.4:** X-chromosomal-rezessiv vererbte Krankheiten.

Krankheit	zugrunde liegende Mutation	Häufigkeit	Symptome
<b>Hämophilie A und B</b> (Bluterkrankheit) (► S. 162)	Man unterscheidet die Hämophilie A und die Hämophilie B. Bei beiden Formen liegen Mutationen vor (Chromosom Xq27), die eine gestörte Blutgerinnung verursachen.	Hämophilie A 1:10 000 Hämophilie B 1:30 000	Bei Hämophilie wird kein oder nicht ausreichend oder ein inaktiver Gerinnungsfaktor gebildet; bei Hämophilie A Faktor VIII, bei Hämophilie B Faktor IX. Das mutierte Gen befindet sich auf dem X-Chromosom, weshalb Männer an dieser Krankheit leiden, Frauen sind in der Regel nur Überträgerinnen. Zusätzlich zu Blutungen bei äußeren Verletzungen entstehen auch innere Blutungen.
<b>Muskeldystrophien</b> (Typ Duchenne, Typ Becker)	Gruppe von erblichen Muskelerkrankungen, die meist zu Defekten oder zu einem Mangel an in der Muskulatur vorkommenden Proteinen führen (Typ Duchenne, Typ Becker). Die Mutationen ereignen sich im Dystrophien-Gen (Xp21.2), wobei eine Ver-	Typ Duchenne 1:3500; Typ Becker 1:20 000	Folge davon sind allgemeine Muskelschwäche und Muskelschwund. Alle Muskeldystrophien sind durch fortschreitende (progressive) Degeneration der Muskulatur gekennzeichnet, wobei der Becker'sche Typ generell einen besseren, langsameren Verlauf zeigt. Folgeschwer ist hier vor allem

Krankheit	zugrunde liegende Mutation	Häufigkeit	Symptome
	schiebung des Leserasters zu Typ Duchenne führt.		die Degeneration von Herz- und Atmungsmuskulatur.

■ **Tab. 14.5:** X-chromosomal-dominant vererbte Krankheiten.

Krankheit	zugrunde liegende Mutation	Häufigkeit	Symptome
<b>Rettsyndrom</b>	Mutation im MECP2-Gen („Methyl-CpG-Binding Protein 2“) auf Chromosom Xq28. MECP2 codiert für einen Transkriptionsfaktor, der selektiv an methylierte CpG-Inseln der DNA bindet und dadurch die Transkription verschiedener Gene unterdrückt.	1:10 000	Das Rett-Syndrom ist eine Entwicklungsstörung aufgrund einer Enzephalopathie (= krankhafte Veränderung des Gehirns). Die betroffenen Kinder entwickeln sich anfangs regelgerecht, verlieren aber zwischen dem siebten und 24. Lebensmonat teilweise bereits erlernte Fähigkeiten, insbesondere das Sprechen und den Gebrauch der Hand. Sie zeigen Symptome von Autismus, haben eine unterschiedlich stark ausgeprägte mentale Retardierung, zeigen stereotype Handwaschbewegungen, rhythmische Bewegungen des Oberkörpers sowie epileptische Anfälle.
<b>Rachitis</b> (Vitamin-D-resistente, auch hypophosphatämische, häufigste Form der Rachitiden)	Mutationen im PHEX-Gen auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms.	1:20 000	Bei dieser Form der Rachitis besteht eine gestörte Knochenmineralisation, da durch die Fehlregulation des Phosphatstoffwechsels zu viel Phosphat durch die Niere verloren geht, das aber im Knochen fehlt. Folge sind bereits im Kindesalter Skelettdeformierungen, Minderwuchs, breitbeiniger Watschelgang, Zahnentwicklungsstörungen.