

Einführung in die Genetik

Eine Zusammenstellung für Hundezüchter

Dr. Reiner Beuing, Gießen

Die wissenschaftliche Disziplin „Genetik“ ist eine relativ junge Wissenschaft, die sehr eng mit dem technischen Wissensstand und der geistigen Befreiung der Menschheit verbunden ist. Kirchliche Dogmen machten im Mittelalter „Wissen schaffen“ gefährlich. Bis heute ist die fundamentalistische Intoleranz nicht überwunden, wenngleich sie den Sturm der Erkenntnisse weltweit nicht mehr bremsen kann.

Genetik beschäftigt sich mit den Lebensvorgängen. Wir sind Leben, wir leben mit Leben und wir leben von Leben. Die Wissenschaft vom Leben ist daher eine Basiswissenschaft, die unsere Gesellschaft in der Zukunft steuern wird.

Der historische Hintergrund

Forscher waren schon immer an den Geheimnissen der Vererbung interessiert. Die Übertragung von charakteristischen Merkmalen von einer Generation in die nächste hat auch zu züchterischen Erfahrungen geführt. Die Ähnlichkeit der Nachkommen zu den Eltern war augenfällig, eines der großen Rätsel war aber immer die Unähnlichkeit. Warum entstand aus zwei arabischen Schimmeln ein braunes Pferd, warum aus zwei schwarzen Hunden ein gelber?

Erst im 19. Jahrhundert motivierten naturwissenschaftliche Gesellschaften Forscher zu Experimenten, wissenschaftlichen Analysen und Hypothesen. Es war die Zeit, in der die Welt erkundet und vermessen wurde, Expeditionen lieferten den Europäern ein spannendes Szenario ferner Kontinente und fremder biologischer Vielfalt. In diese Fülle von Wissen und Erleben fällt auch die Zeit eines Darwin. In diese Zeit fallen so großartige Entdeckungen wie die revolutionäre Erkenntnis über die Evolution.

Die Anwendung des Mikroskops brachte schon früher Einblicke in die Zellen (von Pflanzen) und führte zur Entdeckung des Zellkerns und von Strukturen, bei entsprechender Färbung, die man Chromosomen nannte. Der Zellkern wurde erstmals 1831 vom schottischen Botaniker Robert Brown in einem Vortrag vor der Linne'schen Gesellschaft in London beschrieben. Mögliche Bedeutungen erwähnte er aber nicht. Eine solche wurde erst 1838 von Schleiden vorgeschlagen, dass er nämlich den Aufbau einer Zelle steuert.

Ein Meilenstein war die Forschertätigkeit von Gregor Mendel, schon deswegen, weil er mit einer genialen Akribie und Systematik an die Frage der Vererbung herangegangen ist. Er begann 1855 die Formen- und Farbenvielfalt von Erbsen und Blumen zu untersuchen. Zunächst kreuzte er immer Gleiches, bis er reine Linien erhielt, die sich im entsprechenden Merkmal einheitlich zeigten und vererbten. Dann kreuzte diese reinen Linien, brachte also verschiedene Merkmale aus Vaterpflanze und Mutterpflanze zusammen. Gelbschalige und grünschalige Erbsen brachten in der ersten Kreuzungsgeneration nur gelbe Erbsen hervor. Doch wurden diese dann untereinander gekreuzt, gab es wieder Pflanzen mit grünschaligen Erbsen. 1865 publizierte er seine Erkenntnisse.

Dass eine Erbanlage (Gen) verdeckt gespeichert wird und erst in der 2. Generation wieder in Erscheinung tritt, bedeutet, dass es zwei Erbanlagen für das gleiche Merkmal in einem Individuum geben muss! In seinen Vererbungsgesetzen (Mendel'sche Gesetze) legte er dar, dass immer nur eins dieser zwei Gene weitergegeben wird, welches, das entscheidet der Zufall. Im Nachkomme entsteht dann wieder eine doppelte Ausstattung, aus dem einen Gen des Vaters und dem einen Gen der Mutter. Das Ganze wurde durch das sprichwörtliche „Erbsen zählen“ untermauert, heute synonym für den notwendigen stumpfsinnigen Fleiß in der Wissenschaft.

Seine Entdeckungen fanden wenig Beachtung. Erst 16 Jahre nach seinem Tod, er starb 1884, wurden seine Thesen wiederentdeckt und gewürdigt.

Man fand die Parallelen zu den Chromosomen, die ja auch paarweise vorkommen, und es kam die Erkenntnis bzw. Sicherheit, dass die Chromosomen die Träger der Erbsubstanz, der Gene, sein müssen.

In England hatte Galton an einer anderen Vererbungstheorie gearbeitet. Er beschrieb die Größenvererbung am Beispiel der Größe der Eltern und der ihrer Kinder. Er beschrieb, dass wenn die Eltern z.B. 10 cm größer sind als das Bevölkerungsmittel, die Nachkommen auch größer sind, zwar nicht 10 cm aber einen Teil davon. Es gibt einen Rückschlag zum Mittel. Wenn der Rückschlag 40% ist, dann bleibt 60% als Vererbungsbeitrag. Der Rückschlag gilt auch für kleine Eltern. Sind Eltern 10 cm kleiner als die Bevölkerung, sind die Kinder im Durchschnitt nur 6 cm kleiner.

Diese statistische Analyse der realisierten Vererbung (Regression/Reaktion der Nachkommen auf die Eltern) ist bis heute Basis für die von vielen Erbanlagen gesteuerten Merkmale. Galton gilt als Begründer der Populationsgenetik.

Galtons Erkenntnisse und die Mendel'schen Theorien schienen zunächst unvereinbar. Mendel hatte aber auch dafür Erklärungen, die man hätte lesen sollen

Eine frühe Annahme, dass sich Embryonen aus einem „Urschleim“ formieren und dabei die gesamte Evolution vom Einzeller zum fertigen Individuum noch mal durchlaufen, war bereits widerlegt. Beim Seeigel hatte man nachgewiesen, dass eine Samenzelle, die in eine Eizelle eindringt, also eine befruchtete Eizelle, der Ursprung eines neuen Lebewesens ist.

Schon bald wurden die Mechanismen der Zellteilung (Mitose) und der Reifeteilung (Meiose) bei der Gametenbildung erforscht und beschrieben. Vererbung wurde zu einem sichtbaren mechanisch-biochemischen Prozess.

Anwendung in der Hundezucht

Der monogene Erbgang: Hunderassen sind durch ihre Form und Farbmerkmale im Wesentlichen charakterisiert, nur bisweilen ist Toleranz bezüglich der Farb- und Fellmerkmale gegeben. Der Labrador in schwarz, gelb oder braun, der Terrier in Kurz- oder Rauhaar, der Bernhardiner in Kurzhaar oder Langstockhaar... alle Merkmale, die sich auf einzelne Genvarianten an einem bestimmten Genort zurückführen lassen. Die Mendel'schen Gesetze sind offensichtlich und nachvollziehbar. Viel ernsteren Hintergrund haben Krankheitsanlagen. Nicht gelb oder schwarz sondern gesund oder krank, Epilepsie oder nicht, Nierenversagen? Herzfehler? Diabetes?

Die Erbgangsanalysen zeigen für solche Merkmale oft Mendel'sche Vererbungsmuster. Meist sind es Defekte, Mutationen, die sich verdeckt (rezessiv) vererben. Dominante Merkmale haben keine Chance sich zu verbreiten. Ein Tier, bei dem eine solche Mutation entstanden wäre, hätte sofort das Krankheitsbild und würde wohl kaum zur Reproduktion kommen. Aber Mutationen, die sich nicht auswirken, weil das zweite Gen im Erbgut die volle Aufgabe übernehmen kann, vererben sich weiter und werden erst dann zum Problem, wenn von Vater und Mutter die Mutation eingebracht wird und damit kein intaktes Gen für die ordnungsgemäßen Lebensabläufe vorliegt.

Im einfachen Fall eines normalen Gens (N), zu dem es in der Rasse auch noch eine (seltene) Mutation (m) gibt, lassen sich drei Konstellationen konstruieren:

1: Vom Vater und von der Mutter ist das Normalgen vererbt worden. Bei der Verschmelzung der männlichen Gamete (Spermium) mit der weiblichen Gamete (Eizelle) ist eine befruchtete Eizelle (Zygote) entstanden, die einheitlich mit dem Normalgen ausgestattet ist (N/N). Daher nennt man ein solches Tier homo-zygot. Da es auf beiden Chromosomen, dem väterlichen und mütterlichen, nur das Normalgen trägt, kann es auch nur das Normalgen vererben. Welches Chromosom auch immer in eine Eizelle eingebaut wird, es wird immer das Normalgen weitergegeben. Daher wird ein solches Tier in Hinblick auf die Vererbung auch als reinerbig für N bezeichnet. Homozygote Tiere sind immer reinerbig. Da kein mutiertes Gen die Lebensabläufe beeinträchtigt, sind die Tiere gesund.

2. Von einem Elternteil wurde das Normalgen weitergegeben, das andere Elternteil hat aber über seine Gamete die Mutation eingebracht. In der Zygote liegt nun das Normalgen und das mutierte Gen vor (N/m). Wegen dieser Verschiedenheit der gleichartigen (homologen) Gene sprechen wir jetzt von hetero-zygot. Da bei der Vererbung ein solch heterozygoten Tier entweder das Chromosom mit dem Normalgen oder das Chromosom mit der Mutation in eine Gamete einbringt, rein zufällig, gibt es Gameten (Spermien oder Eizellen) mit oder ohne Mutation. In diesem Gemisch sind die Varianten 50:50 enthalten. Heterozygote Tiere sind daher mischerbig. Man nennt sie auch Anlagetträger. Wenn in einem heterozygoten Tier die Genwirkung des Normalgens ausreicht, um störungsfreies Leben sicher zu stellen, sind diese Tiere gesund.

3. Wenn von einem gesunden, jedoch mischerbigen Vatertier die Mutation weitergegeben wird und auch in der Eizelle einer mischerbigen Mutter die Mutation vorlag, dann treffen zwei Chromosomen mit der Mutation zusammen. Das Tier hat den Genotyp m/m, ist homozygot für die Mutation und natürlich auch reinerbig, da nur Chromosomen mit Mutation vorhanden sind und in Gameten erscheinen. Je nach Auswirkung der Mutation sind die Tiere durch die Mutation gehandicapt. Sehr oft sterben die Tiere schon im frühen Embryonalstadium. Dann ist die Wurfgröße reduziert. Ethisch schwerwiegend sind kranke Tiere, die lebenslang unter dem Handicap leiden.

Wenn Hundezüchter ernsthaft das Auftreten von Krankheiten vermeiden wollen, müssen sie vermeiden, dass Anlagetträger untereinander gepaart werden. Aber woher weiß man, dass ein Tier Anlagetträger ist? Manche schwören auf eine Pedigreeanalyse bis ultimo. Dazu ist ein Beispiel aus der Farbvererbung interessant. Ein Jagdterrierzüchter hatte in seinem Wurf aus schwarzroten Eltern zwei braune Welpen. Es ließ ihm keine Ruhe und er forschte in den Ahnentafeln und Zuchtbüchern, bis er entdeckte, dass ein Ur-Ur-Urgroßvater väterlicherseits aus einem Wurf stammte, in dem auch Braune gefallen sind. Ur-Ur-Ur-Ur-Großeltern müssen also heterozygot gewesen sein. Auch auf der Mutterseite wurde er fündig, weit

zurück. Seitdem schwört er auf die Ahnenforschung, vergisst aber dabei, dass er zwar im Nachhinein eine Erklärung findet, woher die Anlage kam, dass die Erkenntnis über den Genotyp der Eltern seines Wurfes aber aus den Nachkommen, den braunen Welpen, stammt!

Eindeutige Prognosen über den Genotyp der Welpen lassen sich nur treffen, wenn man den Genotyp der Eltern kennt. Dazu gibt es neben den molekulargenetischen Methoden, auf die ich später noch eingehe, ein statistisches Verfahren zur Ermittlung von Genotyp-Wahrscheinlichkeiten. Zur Vertiefung dieses Verfahrens sollen nachfolgende Ausführungen dienen.

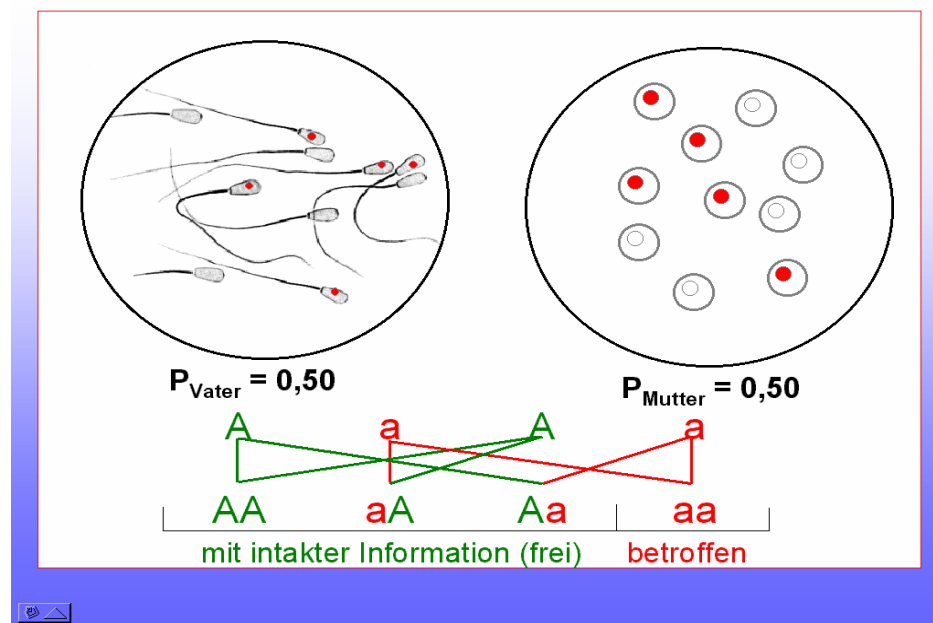


Abb. 1 Gametenkombination heterozygoter Elterntiere

In Abb. 1 ist ein Ejakulat eines mischerbigen Rüden dargestellt, die dunklen Punkte in den Gameten sollen die Träger der Mutation kennzeichnen. Rechts ist entsprechend der Gametenbestand einer Hündin symbolisiert. Auch sie ist mischerbig, 50% ihrer Eizellen tragen die Mutation, in dieser Abbildung mit a , im Gegensatz zum Normalgen A , symbolisiert. Die Gametenstruktur wird durch eine Kennzahl beschrieben, den P-Wert. P steht für Propability, Wahrscheinlichkeit. P beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein beliebig herausgegriffenes Spermium bzw. eine Eizelle Träger der Mutation ist. Beim Vatertier, ein mischerbiges Tier, ist $P=0,5$, weil 50% der Spermien Träger sind. Entsprechend ist P für die Eizellen der heterozygoten Mutter auch $P=0,5$. Wenn bei einem Deckakt die Spermien aus einem solchen Ejakulat auf die Eizellen der heterozygoten Hündin losstürmen, dann ist es Zufall, welches Spermium auf welche Eizelle trifft. Wie in Abb. 1 dargelegt, kann ein Spermium mit A auf eine Eizelle mit A treffen (A/A), es kann ein Spermium mit a auf eine Eizelle mit A treffen (a/A) oder auch umgekehrt (A/a) und schließlich kann ein mutationstragendes Spermium mit einer mutationstragenden Eizelle zusammentreffen (a/a).

Alle Varianten sind gleich wahrscheinlich, sodass wir 25% homozygot freie (A/A) Tiere, 50% heterozygote Anlagetträger (A/a) und 25% betroffene Krankheitsträger (a/a) erwarten. Das Auftreten der kranken Tiere lässt sich aber auch aus den P-Werten der Eltern bestimmen. Der P-Wert des Vaters ($0,5$) multipliziert mit dem P-Wert der Mutter ($0,5$) ergibt das Risiko für den Welpen zu erkranken ($0,5 * 0,5 = 0,25$) bzw. 25%.

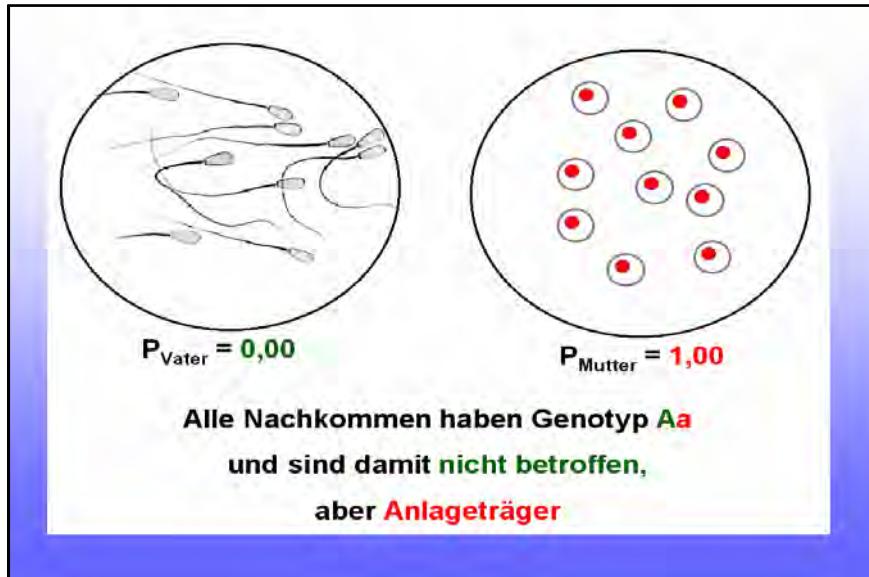


Abb. 2 Gametenkombination verschieden reinerbiger Elterntiere

Die Methode wird auch an dem Beispiel in Abb. 2 deutlich. Das Ejakulat eines reinerbig freien Tieres ($P=0$) trifft auf die Eizellen einer (unerkannten) reinerbig betroffenen Mutter ($P=1,0$). Das Risiko für die Welpen ist $0,0 * 1,0 = 0$. Es werden keine kranken Tiere auftreten.

Das Risiko in einer Rasse lässt sich ebenfalls leicht darstellen, wenn man die Spermien aller Rüden und die Eizellen aller Hündinnen als sogenannte Gametenpools auffasst. Wenn in der Rasse z.B. 17% der für Epilepsie relevanten Gene die Mutation tragen ($P=0,17$), für Rüden wie Hündinnen, dann ist P des Spermienpools mal P des Eizellenpools $0,17 * 0,17 = 0,0289$ bzw. 2,89%.

Wenn ein Züchter voraussehen will, was für Welpen im Wurf auftreten können, dann muss er den Genotyp (P -Wert) seiner Hündin kennen und natürlich dann auch den des ausgewählten Deckrüden. Manche Zuchtvereine bieten den Züchtern diese Zahlen an. Es gibt eindeutige Genotypen (AA, Aa, aa), aber es gibt auch Situationen, die mehrere Möglichkeiten offen lassen. Das soll nachfolgend veranschaulicht werden.

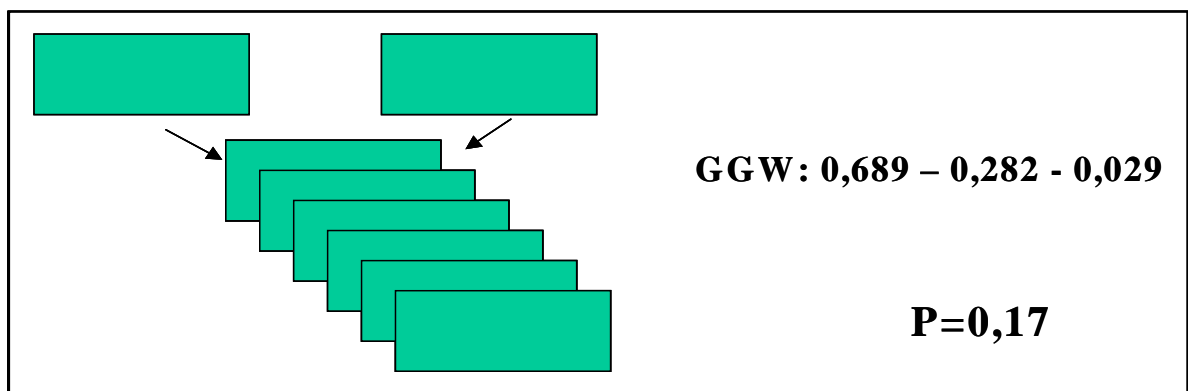


Abb. 3: Genotyp-Wahrscheinlichkeiten für einen Wurf ohne besondere Informationen

In Abb.3 ist die o.g. Epilepsiesituation in einer Rasse aufgegriffen worden. Wenn die Genfrequenz der Mutation 17% ist, gilt dieser P -Wert für alle Tiere, solange keine anderen

Erkenntnisse dagegen sprechen. Für die drei Genotypen gelten folgende geschätzte Wahrscheinlichkeiten (GGW): AA=0,689, Aa=0,282 und aa= 0,029.

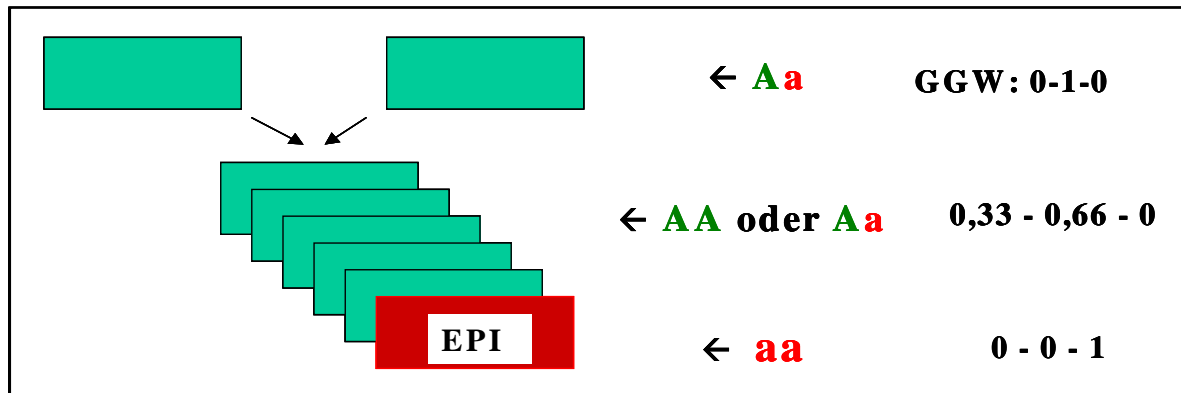


Abb. 4: Genotyp-Wahrscheinlichkeiten für einen Wurf mit einem Betroffenen

Wenn in dem dargestellten Wurf mit 6 Welpen nun ein Epilepsie-Fall auftritt (Abb. 4), ändert sich das grundlegend. Der betroffene Welpe hat 100% sicher den Genotyp a/a, die anderen Genotypen sind ausgeschlossen (0). Er wird durch die drei Zahlen 0-0-1 charakterisiert. Weil Vater und Mutter ein Gen a an den Betroffenen weitergegeben haben, müssen sie beide Anlageträger sein. Ihre Genotypwahrscheinlichkeiten sind daher 0-1-0. Sie sind sicher heterozygot, A/A oder a/a scheidet aus. Die gesunden Geschwister im Wurf können, siehe Abb.1, genetisch frei oder aber heterozygote Anlageträger sein. Was jeder einzelne ist, sieht man ihnen nicht an. Da das Verhältnis insgesamt 1:2:1 ist und unter den Gesunden 1:2, ist die Wahrscheinlichkeit für A/A unter den Gesunden 0,33 und für A/a 0,66.

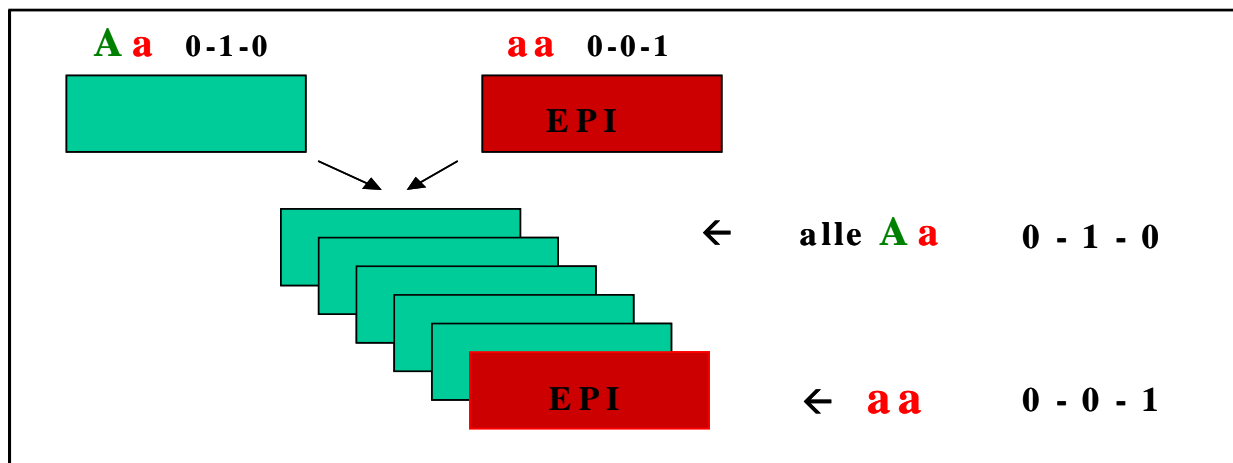


Abb. 5: Genotyp-Wahrscheinlichkeiten für einen Wurf mit betroffener Mutter

Wenn nun plötzlich (Abb.5) auch bei der Mutter Anfälle beobachtet werden, muss ihr Genotyp korrigiert werden zu a/a (GGW=0-0-1, P=1,0) . Damit scheidet auch aus, dass die gesunden Nachkommen A/A haben, alle müssen alle heterozygot sein: (GGW=0-1-0, P=0,5)

An dem Beispiel wird deutlich, dass es im Zuge einer stetigen Populationsüberwachung möglich ist, die Erkenntnisse über die Tiere aktuell anzupassen. Damit werden Paarungen mit geringem Risiko möglich.

Dazu ist eine repräsentative Datenerhebung notwendig, in regelmäßigen Intervallen, mit der Betreuung betroffener Besitzer und medizinischen Empfehlungen kompetenter Spezialisten. Dazu noch ein Hinweis für Züchter: Erst wenn die Besitzer eingebunden sind in das züchterische Bemühen, wird eine solidarische Grundhaltung entstehen, ohne Vorwürfe und Forderungen.

Vom Phaenotyp zum genetischen Code

Das Interesse der Wissenschaft ist nicht stehen geblieben. War erst einmal der Träger der Erbanlagen identifiziert, so war der nächste Schritt nicht weit: Die chemische Analyse der Erbträger. Die Chromosomen enthalten ein langes Polymerat, ein Kettenmolekül, das sich aus einzelnen Elementen aufbaut. Diese Einzelbausteine bestehen aus einem Zucker mit einem Ringmolekül aus 5 Kohlenstoffatomen, die sich vom 5. zum 3. des Nachbarmoleküls verketteten. Vier verschiedene Basen, Guanin, Cytosin, Adenin und Thymin, können an diesen Kohlenstoffring gebunden sein. Ein solches Ringmolekül mit einer Base nennt man Nukleotid. Diese Nukleotide polymerisieren, wie erwähnt, zu einem langen Strang. Die Basen haben eine Affinität zu anderen Nukleotiden. Es bindet Base an Base, so dass in Gegenrichtung zum ersten Strang ein Gegenstrang aufgebaut wird. Guanin passt an Adenin, Cytosin an Thymin. Wie bei einer Leiter bilden die Basenpaare die Sprossen zwischen Strang und Gegenstrang. Der Gegenstrang ist praktisch das Negativ zum Hauptstrang. Der Aufbau des Doppelstranges gibt ihm seine Form: das Gesamtmolekül ist spiralförmig aufgebaut. Im Jahr 1953 haben die Wissenschaftler Watson und Crick das Modell dieser Desoxyribonucleinsäure (DNS bzw. DNA, engl: acid=Säure) der Öffentlichkeit präsentiert.

Die Abfolge der Basen in der DNA stellen den genetischen Code dar. Sie sind praktisch das Strickmuster für Proteine. Gene im engeren Sinne bilden immer nur Proteine, Proteine bauen den Körper auf, Proteine steuern die Lebensfunktionen.

Unsere herkömmliche Vorstellung vom Gen ist, dass es ein relativ kurzer Abschnitt innerhalb des langen DNA-Moleküls ist, der ganz prägnant mit einer Startsequenz beginnt und mit einer Stop-Sequenz endet. Zwischen den Genen ist unbedeutender Unsinn. Aber wie ist der Weg vom Gen zum Protein?

Vor jedem Gen liegt ein Schalter, der sog. Promotor. Er spricht an, wenn es zur Genexpression kommen soll. Dann drücken Enzyme den Doppelstrang der DNA auf und es wird eine RNA (Ribonucleinsäure)-Kopie vom DNA-Strang abgebildet. Dies ist die Boten-RNA, der eigentliche Informationsträger. Da innerhalb des Genabschnitts, somit auch in der RNA, auch Einschübe vorliegen, scheinbar ohne Sinn, wird die RNA noch gereinigt. Man nennt das Splicing. Nach Entfernen dieser Einschübe (Introns) bleibt nur noch der wirklich sinnvolle Teil der genetischen Information (Exons).

Die Boten-RNA verlässt den Zellkern und trifft im Zellplasma auf Ribosomen, die Proteinfabriken der Zelle. Hier werden das RNA Molekül mit Aminosäuren zusammengeführt. An den Ribosomen verketteten sich einzelne Aminosäuren zu Proteinen, das Strickmuster gibt die RNA vor. Jeweils 3 Basen (Triplet, Codon) der RNA bestimmen, welche Aminosäure als nächstes verkettet wird. CAG bindet die Aminosäure Histidin, TCT bindet Serin, AGG Arginin usw. Das Triplet TAA ist das Stop-Codon und beendet die Gensequenz. Am Ende ist ein langes Proteinmolekül entstanden, dessen Länge und Aufbau durch die RNA bzw. zuvor von der DNA bestimmt wurde.

Ideal und daher auch bis heute funktionierend, ist die Doppelhelix mit Strang und Gegenstrang. Dies erlaubt ein identisches Reduplizieren. Öffnen Enzyme den Doppelstrang der DNA, wie einen Reißverschluss, dann bilden sich am geöffneten Strang sofort die passenden Nukleotide zum Gegenstrang. Am Positiv bildet sich das Negativ neu und am Negativ das Positiv. Am Ende liegen dann zwei DNA Stränge mit identischer Doppelhelix vor.

Das Duplizieren der DNA lässt sich heute im Labor vornehmen. Dies erfolgt über die PCR, die Polymerase Kettenreaktion. Man kann das auch für kurze DNA-Abschnitte vornehmen, indem man sogenannte Primer zur DNA dazugibt, die sich an die DNA anlagern und das Ablesen nur bis zu diesem Primer erlauben.

Der erste Schritt ist die Denaturierung. Bei etwa 94 Grad werden die Wasserstoffbrücken zwischen den Nukleotiden getrennt, sodass sich der DNA-Doppelstrang in die zwei Einzelstränge spaltet. Im zweiten Schritt, der Hybridisierung, lagern sich die begrenzenden Primer an jeweils einen der Einzelstränge an. Im dritten Schritt, bei ca. 72 Grad, werden die mit jeweils einem Primer besetzten Einzelstränge unter Zugabe des Enzyms Taq-Polymerase zu DNA-Doppelsträngen vervollständigt. Damit hat sich der DNA-Bereich zwischen den Primern verdoppelt. Dieser Vorgang wird zyklisch wiederholt. Im 2. Zyklus ist die DNA-Menge vervierfacht, im dritten verachtzefacht, im nächsten versechzehnfacht usw. Damit lassen sich beliebige DNA-Mengen herstellen, die weiter analysiert werden können.

In Verbindung mit PCR lässt sich das gesamte Genom entschlüsseln. Die DNA-Basensequenzen lassen sich im Prinzip durch blockierende Nukleotide ermitteln. Wird bei der PCR z.B. ein Teil der Cytosin-Nukleotide so präpariert, dass die Polymerisation nicht weiterläuft, dann lässt sich ermitteln, wo im genetischen Code ein C steht. Wird z.B. ein Abschnitt von 100 Basen durch PCR vermehrt, dann müssten, bei voll durchgängiger Verdopplung, am Ende alle PCR-Produkte 100 Basen lang sein. Wenn in der Lösung aber blockierende C-Nukleotide sind, dann bricht die Polymerisation immer dann ab, wenn bei C blockiert wird. Sind 10% blockierend, dann stoppt bei 10% der Moleküle der Prozess, bei 90% läuft er weiter.

Wichtig in der Molekulargenetik war die Feststellung der Molekülgröße. Eine Methode ist die Elektrophorese. Die DNA wird auf einem Gel aufgetragen und ein elektrisches Feld angelegt. Jetzt wandert die DNA zum Gegenpol. Kleine Moleküle haben im Gel wenig Widerstand, sie wandern schnell, größere wandern durch die Trägheit der Masse und den größeren Widerstand langsamer. Stoppt man den „Wettkampf“, dann kann man die unterschiedlichen Molekülgrößen durch die Position im Gel bestimmen.

Wenn bei der Sequenzierung C-blockierte Molekülgrößen von 3,7,9,10,12 Basen Länge entstehen, dann weiß man, dass an der 3., 7., 9. usw. Position ein C vorliegt. Macht man das gleiche für A für G und T, dann ergibt sich der Genetische Code für den untersuchten Abschnitt. Das dies nicht über das gesamte Genom von Hand im Minilabor möglich ist, ist klar. Robotergesteuerte, vollautomatische Sequenzierer sind Tag und Nacht gelaufen, bis Bill Clinton das große Ereignis kundgetan hat: Das gesamte menschliche Genom ist entschlüsselt! Der Hund folgte bald. In Datenbanken stehen heute alle Sequenzen öffentlich zugänglich zur Verfügung. In diesen Sequenzen werden fast täglich neue Gene entdeckt und beschrieben.

Der Gentest.

Gentests setzen voraus, dass man das Gen kennt, das für eine Besonderheit verantwortlich ist und dass in diesem Gen eine Mutation eindeutig die Krankheit bewirkt. Oft ist es ein Kopierfehler. Eine falsche Base hat sich eingemogelt und verändert dadurch das Protein zu einem un- oder weniger wirksamen Stoff. Wenn die Mutation erkannt ist, müssen Primer angefertigt werden die den Abschnitt um die Mutation eingrenzen. Meist wird noch ein zusätzlicher Primer eingesetzt, der nur an die Mutation bindet (Allelspezifische Primer). PCR und Elektrophorese zeigen dann, ob nur Mutation, Mutation und Normalgen oder nur das Normalgen vorliegt (mm, Nm, NN). Gentests sind z.B. für verschiedene Formen der Progressiven Retina Atrophie (PRA) verfügbar.

Eine interessante Besonderheit ist beispielsweise eine Mutation beim Collie und verwandten Rassen, die sich in einem Defekt in der Blut-Hirnschranke auswirkt. Das macht die Tiere sensibel gegen Parasitenmittel, die meist Nervengifte sind. Es sind 4 Basen verlorengegangen (Deletion). Das aber verschiebt den Dreiertakt bei der Proteinsynthese und schon bald erscheint ein falsches Stop-Signal, das die Proteinbildung vorzeitig abbricht. Näheres dazu findet man unter WWW.hundezucht-aktuell.de .

Wichtig für Hundezüchter ist zu wissen, dass ein Gentest, z.B. für erbliche Katarakt, nur funktioniert, wenn der Test eine Mutation testet, die auch tatsächlich in dieser Rasse vorliegt. Der Test ist vergeudetes Geld und führt zu falscher Sicherheit, wenn in der Rasse eine andere Mutation typisch ist. Beides ist ärgerlich. Ein Zuchtverband muss daher an Beispielen testen, ob sichere Merkmalsträger durch den Test bestätigt werden, ob gesunde Anlageträger als Heterozygote erkannt werden und ob Wiederholungen die Laborsicherheit bestätigen.

Gentests sind eine unglaubliche Bereicherung des Wissens. Während Heterozygote durch den Phänotyp meist nicht erkannt werden können, ist das durch den Gentest möglich.

Gentests ergeben automatisch Genotyp-Sicherheiten. Bezüglich der Genotyp-Wahrscheinlichkeiten bedeutet das 1-0-0 für A/A; 0-1-0 für A/a oder 0-0-1 für a/a. Die P-Werte sind entsprechend 0 oder 0.5 oder 1.0 . Aber die Zuchtstrategie ändert sich nicht. Wer risikolos züchten will, kann den P-Wert des Vaters mit dem P-Wert der Mutter multiplizieren und erhält so den Risikowert für die Welpen.

Zusammenfassend kann man zu monogenen Merkmalen sagen, dass sich der Zuchtausschluss betroffener Tiere allein kaum lohnt. Genotypwahrscheinlichkeiten übertragen das Wissen über betroffene Tiere auf gesunde Verwandte. Risikomeidende Paarungen sind dann möglich. Wenn ein Gentest angeboten wird, werden Genotyp-Wahrscheinlichkeiten zu Genotyp-Sicherheiten. Risikolose Paarungen sind möglich.

Quantitative Merkmale

Unter Quantitativen Merkmalen versteht man Merkmale, die von mehreren Erbanlagen beeinflusst werden, Typische Merkmale sind die Widerristhöhe, das Erwachsenengewicht, die Hüftgelenkdysplasie usw. In der Regel zeigen diese Merkmale eine kontinuierliche Variation mit allen Zwischenstufen und eine stärkste Häufigkeit um den Mittelwert. Extreme sind um so seltener, je extremer sie sind.

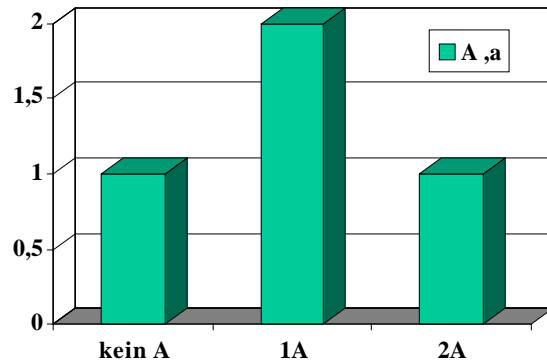


Abb. 6: Merkmalshäufigkeiten bei einem Genort mit 2 Genvarianten (Allele)

Zum Verständnis ist es zunächst wichtig, sich ein Modell vorzustellen, wie solche Merkmale zustande kommen. Nehmen wir ein Gen an, das in einer positiven Variante (A) und in einer negativen Variante (a) vorkommt. Im Genotyp gibt es dann 3 Varianten, aa mit keinem positiv wirkenden Gen, Aa mit einem positiven und AA mit 2 positiven Leistungsgenen. Wenn die „Leistung“ davon abhängt, wie viel positiv wirkende Gene im Genotyp vorliegen werden aa die schlechtesten und AA die besten Tiere sein, Aa-Tiere liegen dazwischen. Nach den Mendel'schen Gesetzen liegen, wenn die Varianten a und A gleich häufig sind, die Genotypen im Verhältnis 1:2:1 vor, die mittelmäßigen Tiere sind am häufigsten, die extreme seltener.

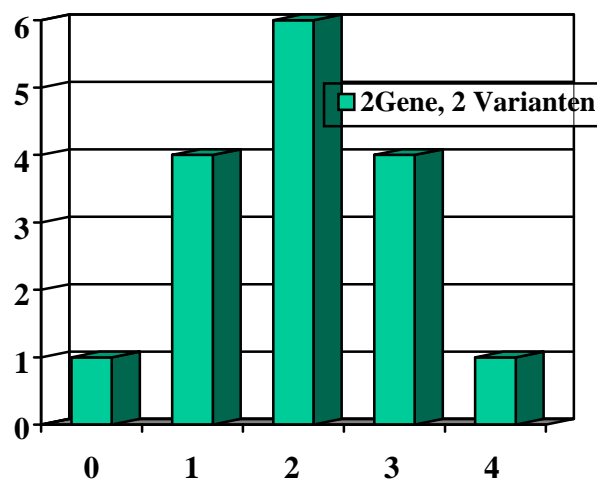


Abb. 7: Merkmalshäufigkeiten bei zwei Genorten mit je 2 Allelen

Wenn man annimmt, dass 2 Genorte beteiligt sind, auf denen es wiederum je 2 Varianten gibt, so sind 5 genetische Varianten möglich, mit 0,1,2,3 oder 4 positiven Genen. Die Häufigkeit, mit der diese Kombinationen auftreten können, 1:4:6:4:1, sind in Abb.7 dargestellt. Auch hier ist die größte Häufigkeit in der Mitte. Kein positives, aber auch nur positive Gene erhalten zu haben, ist am seltensten.

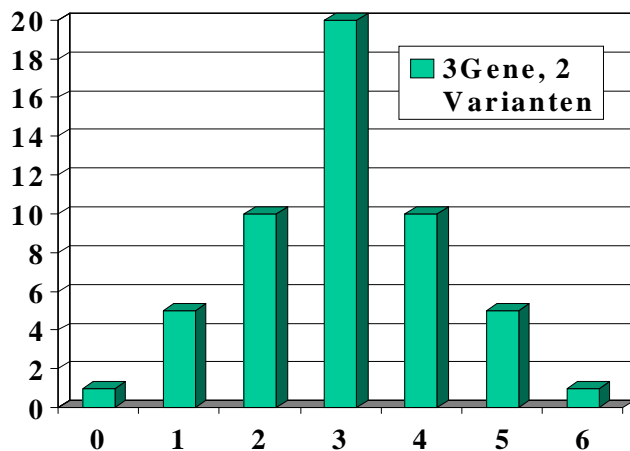


Abb. 8: Merkmalsfrequenzen bei zwei Genorten mit je 2 Allelen

Bei 3 Genorten und je 2 Varianten ergibt sich schon eine ansehnliche Variabilität mit 7 Varianten, von 0 bis 6 positiven Leistungsgenen (Abb.8). Immer müssen wir uns verdeutlichen, dass der Merkmalswert umso höher bzw. besser ist, je mehr Plus-Gene im Genotyp vorhanden sind

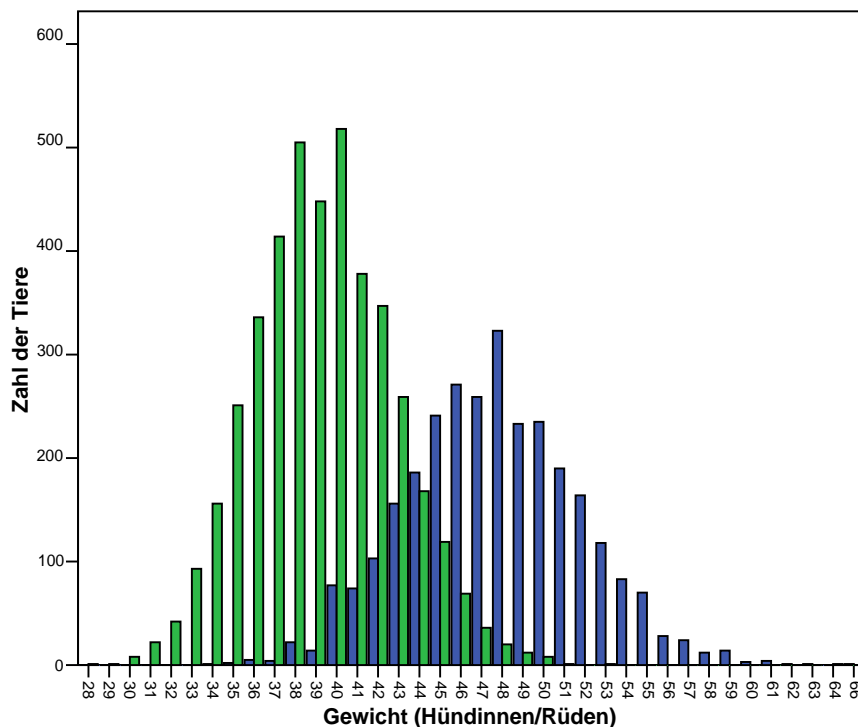


Abb. 9: Häufigkeit des Körpergewichtes von Hündinnen und Rüden beim Rottweiler

In Abb. 9 ist die Häufigkeit eines polygenen Merkmals (Gewicht der Rottweiler beim Röntgen) dargestellt. Man sieht, wie stark die Häufigkeiten der Gewichtsklassen der theoretischen Klassenverteilung im polygenen Merkmalsmodell nahe kommt. Es ist daher zulässig, dieses Modell anzunehmen. Darauf beruht die Zuchtwertschätzung: Je höher die

Merkmalsausprägung, umso mehr positive bzw. umso positiver wirkende Gene sind wahrscheinlich beteiligt.

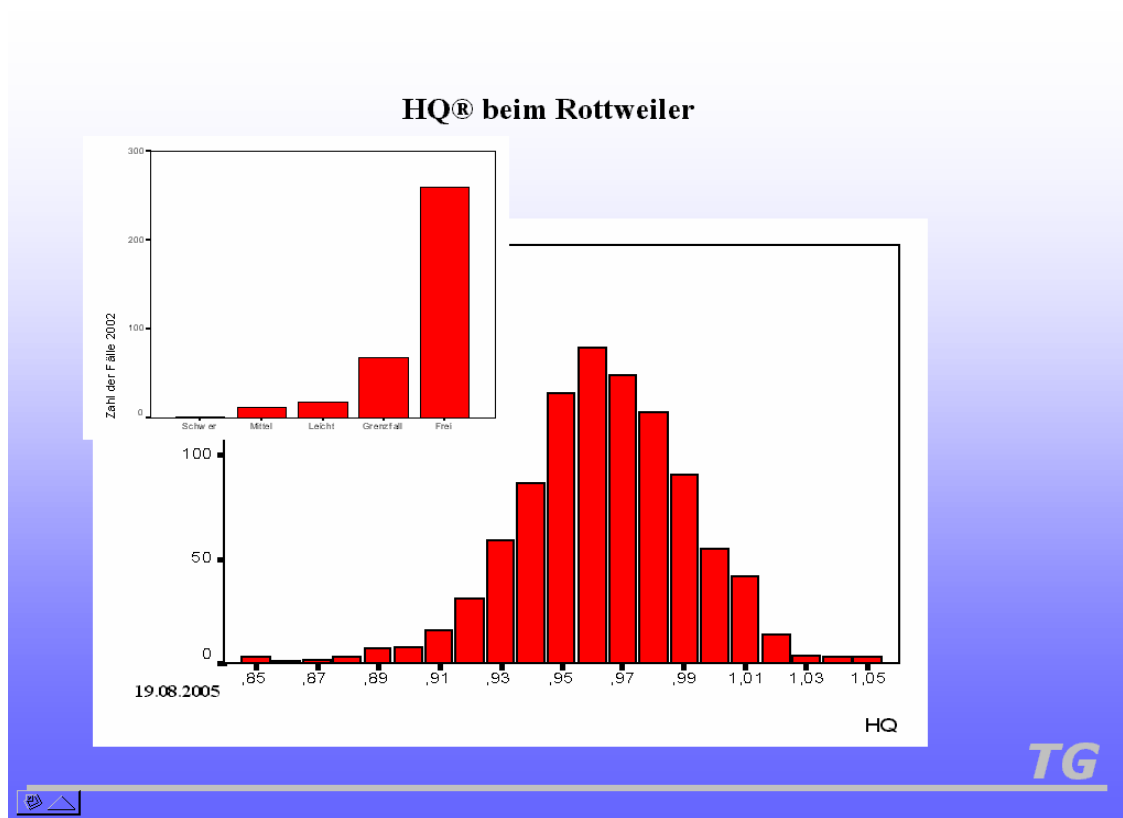


Abb.10 Häufigkeit von HD-Gutachten und HQ-Einstufungen bei Rottweilern

Abb.10 zeigt die Situation bei HD/HQ. Man sieht, wie stark die Häufigkeiten der HQ-Klassen der theoretischen Klassenverteilung im polygenen Merkmalsmodell nahe kommt. Es ist daher zulässig, auch hier dieses Modell anzunehmen. Wenn die Gelenke ausgemessen werden und Pfannentiefe, Einbettungstiefe des Femurkopfes in der Pfanne, der Gelenkschluss u.a. gemessen und zusammengefasst werden (Hüftgelenksqualität HQ), dann ergibt sich das biologisch typische Bild eines polygenen Merkmals, bei dem dann auch gilt, je besser, desto mehr positive Gene sind beteiligt. Wenn man aber für das gleiche Merkmal die Häufigkeit der Begutachtung darstellt, dann ist das weit entfernt von der biologischen Ausprägung. Hinter den HD-freien Tieren verbergen sich Mittelmaß bis Spitzenqualität, unerkannt und undifferenzierbar, wenn man nur den HD-Grad kennt. Erst wenn wir Merkmale in ihrer biologischen Ausprägung erfassen ist die Aussage richtig, dass der Merkmalswert mit der Zahl positiv wirkender Gene einhergeht.

Bei quantitativen Merkmalen ist es nicht immer gesagt, dass alle Gründe für einen guten Phänotyp genetisch bedingt sind. Auch positive oder negative Umweltbedingungen bestimmen den Leistungs- bzw. Merkmalswert. Daher ist es wichtig, in einer Zuchtwertschätzung verwandte Tiere einzubeziehen, die teilweise die gleichen Gene haben, aber unter anderen Umweltbedingungen leben. Das kann die Genauigkeit der Zuchtwertermittlung erhöhen. Der Zuchtwert ist die Bilanz aus der Genwirkung aller in einem Tier wirkenden Gene auf das Merkmal.

Zuchtwerte werden meist so angegeben, dass der Rassemittelwert auf Hundert gesetzt wird. Die Werte für die einzelnen Tiere können zwischen 70 und 130 schwanken.

Strategische Paarungen

Wenn ein Zuchtverein Zuchtfortschritt anstrebt, sollte eine Paarungsstrategie beschlossen werden, an die sich alle halten. Dabei hat sich die strategische Paarung durchgesetzt, bei der ein Hündinnenbesitzer zu seiner gegebenen Hündin einen Partner suchen muss, so, dass der Mittelwert der beiden Partner besser als der Rassedurchschnitt ist. Je schlechter ein Hündin in einem Merkmal vererbt (Zuchtwert), umso besser muss der Paarungspartner sein.

Gibt es einen Gentest für Quantitative Merkmale?

Es sind viele Gene beteiligt, die man im einzelnen nicht kennt. Daher ist ein Mutationstest, wie man ihn von monogenen Merkmalen kennt, nicht möglich. Aber da das Genom sequenziert ist und viele bekannte Gene bzw. Sequenzen als Marker fungieren können, ist es möglich zu ermitteln, wo solche Gene liegen könnten (Quantitative Trait Loci, QTL).

Wenn ein Marker, z.B. das Nukleotid C an einer bestimmten Position im Genom, öfter zusammen mit schwerer HD vererbt wird als ein Nukleotid A an gleicher Position, dann markiert C ein höheres Risiko, A ein kleineres. Wenn mehrere Marker für mehrere Genorte gewählt sind, dann erhöht sich die Aussagekraft für das tatsächliche Risiko.

Eine Forschergruppe aus Hannover hat für den Deutschen Schäferhund einen Markertest entwickelt. 20 QTLs mit mehr oder weniger prägnanter Lokalisation auf 19 der 38 Chromosomen wurden gefunden. 17 Marker mit Aussagekraft wurden ausgewählt. Die Sicherheit der Risikoprognose für ein getestetes Tier war 35%. Die Prognose aus den Eltern ist 17,5%, erst nach der Testung wieder 35%. Das ist letztlich unbefriedigend, weil z.B. das Röntgenbild eine 95%ig genaue Gesundheitseinstufung erlaubt. Für die Vererbung ist das Gutachten zwar weniger aussagekräftig, aber eine HQ-Bewertung hat 40-70% Aussagekraft für Vererbung, und wenn Verwandte einbezogen werden, z.B. Nachkommen, erhöht sich die Sicherheit der Prognose. Dennoch, das Verfahren hat auch Vorteile: es ist nicht manipulierbar durch bertügerische Machenschaften oder Täuschung durch Verschweigen.

Genomische Selektion.

Genomische Selektion interessiert sich nicht mehr für die Gene sondern für ein Gesamtgenom mit generell positiver Auswirkung (Genomprofil). Dabei wird die moderne Erkenntnis umgesetzt, dass Genetik mehr ist als Protein-Rezepturen. Je mehr das Genom entschlüsselt wird, auch in den Steuerungen und Regelmechanismen, denen es unterliegt, umso mehr erhalten gerade die Abschnitte zwischen den „Genen“, die früher als genetischer Abfall galten, an Bedeutung. RNA, die von der DNA abgelesen wird, steuert das Genom, ohne dass ein Protein beteiligt wird. Die Blockade oder Freigabe von Genen wird die Wissenschaft zunehmend fesseln.

Der DNA-Chip ist ein High-Tech Produkt der Molekulargenetik. Mit einem Analysenschritt werden im Genom des Hundes 127 000 Marker (SNPs) ermittelt, 50 000 Marker sind es für das Rind. 30 000 Marker werden als ausreichend angesehen, das gesamte genetische Potential eines Individuums zu charakterisieren.

Wenn DNA-Tests, mit welcher Genauigkeit auch immer, unsere Hunde zu gläsernen Objekten machen, wo liegt da das Problem? Dazu eine Illustration in Abb.11:

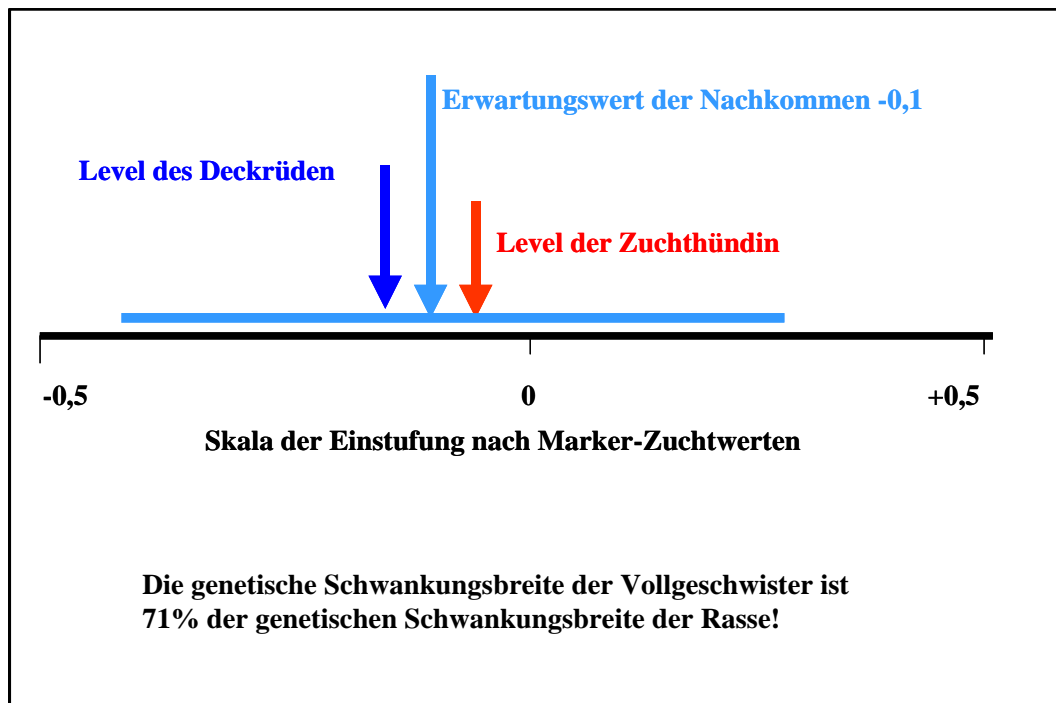


Abb. 11: Variation der Vollgeschwister bei polygener Vererbung

Wenn ein Züchter mit seiner Hündin einen Markerzuchtwert von $-0,05$ hat (HD leicht unter dem Rassemittel) und er wählt für diese einen Rüden aus mit gutem Genotyp ($-0,15$) dann hat er es wohl getan. Seine Welpen haben eine Erwartung von $-0,1$, was bei der Spanne der Zuchtwerte von $-0,5$ bis $+0,5$ nicht schlecht ist. Man muss jedoch wissen, dass die Welpen innerhalb des Wurfs variieren. Die Variation ist ca. 71% der genetischen Variabilität. Da diese eine Spanne von 1 hat ($-0,5$ bis $+0,5$), werden die Welpen um das Wurfmittel nach oben und unten je $0,35$ Punkte schwanken, somit von $-0,45$ bis $+0,25$. Wenn es einen Gentest gibt, dann werden, gerade beim Schäferhund, die Käufer diesen Gentest verlangen. Vielleicht sind es ja gerade die Züchter, die ihn wollen. Man kann entscheiden, wer als Deckrüde später höhere Chancen hat. Aber wer nimmt die 8 Wochen alten Welpen mit dem Zuchtwert $0,25$. Selbst wenn sie HD-frei wären, würde man das abwarten? Ich möchte kein Züchter sein, wenn ich die Welpen aus der Wurfkiste entsorgen muss, weil sie niemand mehr will, und das, obwohl ich züchterisch verantwortungsvoll gehandelt habe.

Womit wird der Züchter in Zukunft konfrontiert sein?

Züchter müssen die Hunde der nächsten Generation gestalten. Das müssen sie unter Berücksichtigung der vordringlichen Ziele, aber auch unter Beachtung ihrer ethischen Verantwortung gegenüber den Hunden tun.

Der einzelne Züchter wird konfrontiert sein mit Merkmalen, z.B. Krankheiten, die von einem Gen bestimmt werden. Er muss Tiere zur Zucht verwenden, welche die gewünschte Genvariante haben und Tiere meiden, die Träger der unerwünschten Variante sein können. (Graue Farbe, blaue Augen, Bluter, Epilepsie ...)

Er wird konfrontiert sein mit Merkmalen, die von einem Gen bestimmt werden und für die es einen Gentest gibt. Er muss sicherstellen, dass der Paarungspartner zu einem Anlageträger kein Anlageträger ist (PRA, Muskelatrophie, Katarakt, einige Epilepsieformen, Multiple Drug Resistance (MDR)).

Er wird konfrontiert sein mit Merkmalen, die von vielen Genen im Zusammenspiel gesteuert werden. Er muss Tiere zur Zucht verwenden, deren Gene in der Summe eine annehmbare Gesamtwirkung, einen guten Zuchtwert, aufweisen. (HD, Größe, Temperament, Lebensdauer, Raumgriff in der Bewegung, Typ)

Wenn wir auch am Anfang neuer Wege durch die Erkenntnisse der Genetik und durch neue Methoden stehen, sollten wir nicht vergessen, dass auch Hunde den Schutz brauchen, den wir für den Menschen vehement einfordern. Erst wenn uns klar ist, wie wir damit umgehen, können wir entscheiden, welche Wege zu gehen sind.