

5 Diskussion

Die Fellfarbe der Haustierarten stellt eines der am einfachsten erkennbaren phänotypischen Merkmale dar. Der Zeitpunkt des Auftretens vom Wildtyp abweichender Fellfarben ist nicht bekannt. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, daß die Fellfarbe im Verlauf der Domestikation eines der ersten künstlichen Selektionskriterien darstellte. Es ist vorstellbar, daß neue Farbvarianten zu Beginn der Domestikation die Abgrenzung von Wildtier und Haustier erleichterten. Möglicherweise sind sie auch als ein Effekt der Selektion auf Zähmheit entstanden (BELYAEV, 1969; TRAPEZOV, 1997b). Die Fellfarben wurden dabei in einer breiten Variation entwickelt.

Obwohl die Fellfarbe der Haustiere, mit Ausnahme der Pelztierzucht und der Wollproduktion, nach bisheriger Ansicht keine direkt ersichtliche ökonomische Rolle spielt, ist sie bei vielen Tierarten ein fester Bestandteil des Rassestandards geworden. Für den Großteil der in Europa und Nordamerika kommerziell gehaltenen Schweinerassen hat sich die weiße Farbe etabliert. Die Ursachen für die Bevorzugung bestimmter Farbschläge sind weitestgehend ungeklärt. Im Volksmund und in der Mythologie werden Zusammenhänge zwischen der Fellfarbe eines Tieres und bestimmten Eigenschaften überliefert (ARNDT et al., 1996; FORBIS, 1980; BOWLING, 1996), die eine Erklärung für dieses Phänomen bieten könnten. Ein reeller Hintergrund dieser Zusammenhänge wurde bisher weder wissenschaftlich belegt noch widerlegt.

In der eigenen Arbeit wurde anhand der Untersuchung des Effekts von Polymorphismen in vier Farbloci auf den Farbphänotyp und auf Leistungsmerkmale die Hypothese überprüft, ob beim Schwein tatsächlich ein Zusammenhang zwischen der Fellfarbe und Leistungsmerkmalen besteht.

Das Tiermaterial besteht aus einer F_2 -Ressourcepopulation aus der reziproken Verpaarung der großelterlichen Rassen Duroc und Berliner Miniaturschwein. Die Ausgangsrassen zeigen eine starke phänotypische Divergenz sowohl des Farbphänotyps als auch in einem Großteil der Leistungsmerkmale. Bereits in der F_1 -Generation wurde ersichtlich, daß in der Population eine Vererbung der Fellfarbe vorliegt, die nicht dem bisherigen Kenntnisstand entspricht. Die F_2 -Population präsentierte eine unerwartet hohe Vielfalt der Farbphänotypen (Abbildung 4.2), so daß die Population eine gute Grundlage zur Untersuchung der Farbvererbung darstellte. Durch die Familienstruktur bot sie die Möglichkeit einer Analyse der Effekte der Farbloci auf die Leistungsmerkmale.

Durch die Aufklärung zunächst des biochemischen und dann des genetischen Hintergrunds der Farbbildung in den letzten Jahrzehnten ergaben sich neue Aspekte, die die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen der Fellfarbe und weiteren Merkmalen stützen:

- ontogenetischer Aspekt: In der frühen Embryonalentwicklung haben Farbzellen einen gemeinsamen Ursprung mit den Nervenzellen in der Neuralleiste (SCHNORR, 1989).

- funktioneller Aspekt: Die Hormone, die zur Farbbildung führen, teilen ihren Stoffwechselweg mit anderen Hormonen (Adrenalin, Corticotropin, Endorphin, Lipotropin) (STRYER, 1991; LAUKNER, 1998a).
- positioneller Aspekt: In den Chromosomenbereichen, in denen die Loci für die Farbausprägung liegen, wurden Loci für Leistungsmerkmale detektiert (PASZEK et al., 1998a, b).

Diese Erkenntnisse verdeutlichen, daß die Fellfarbe der Nutztierarten bewußt oder unbewußt nicht zufällig gewählt wurde.

Die Ressourcepopulation zeigte bereits in der F₁-Generation eine von der Erwartung abweichende Fellfarbe. Aus diesem Grund wurde die Vererbung der Fellfarbe anhand von vier Farbloci untersucht.

Zunächst wurde der Effekt der Polymorphismen der beim Schwein bereits bekannten Farbloci

- **KIT** (Mast-/Stammzell-Wachstums-Faktor-Rezeptor): Rezeptor des Wachstumsfaktors, der die Migration und Proliferation der Pigmentzellen auslöst (JOHANSSON et al., 1992).

und

- **MC1R** (Melanocyten-stimulierendes-Hormon-Rezeptor): Rezeptor des Hormons, das die Farbbildung auslöst (KIJAS et al., 1998b).

sowie zweier Kandidatengene

- **ASP** (Agouti signalling protein): Kompetitiver Hemmstoff des Hormons für die Farbbildung

und

- **TYR** (Tyrosinase): Schlüsselenzym der Pigmentsynthese

auf den Farbphänotypen überprüft. Dabei erfolgte die Analyse des MC1R-Locus, des TYR-Locus und Teile des KIT-Locus mittels PCR-RFLP. Weitere Untersuchungen des KIT-Locus und der Locus AG wurden anhand von Mikrosatellitenmarkern durchgeführt.

Der zweite Teil der Arbeit umfaßt die Untersuchung der Effekte der analysierten Loci auf Leistungsmerkmale der Mastleistung, des Schlachtkörperwerts und der Fleischqualität.

5.1 Effekte der untersuchten Farbgene auf den Farbphänotyp

Als Voraussetzung für die Analyse des Effekts der Fellfarbe auf die Leistungsmerkmale wurde der Einfluß der Farbgene auf den Farbphänotyp in der Ressourcepopulation untersucht. Von den untersuchten Farbloci KIT, MC1R, ASP und TYR war bei den Loci KIT und MC1R ein Effekt auf den Farbphänotyp der F₂-Ressourcepopulation zu erkennen. Obwohl ein Einfluß

der Loci ASP und TYR auf die Fellfärbung bei anderen Tierarten wie der Maus (DUHL et al., 1994; HUSTAD et al., 1995; JACKSON 1991, 1994), dem Rind (ADALSTEINSSON et al., 1995) und dem Fuchs (VAGE et al., 1997) bekannt ist und diese somit starke Kandidatengene darstellen, konnte ein Effekt dieser Loci in der F₂-Ressourcepopulation nicht nachgewiesen werden.

5.1.1 KIT

Der KIT Locus codiert den I-Locus des Schweins, der für die weiße Farbe beim Schwein verantwortlich ist. Beim KIT Protein handelt es sich um einen Mast- und Stammzell- Wachstumsfaktor-Rezeptor, der für die Migration und die Proliferation der Pigmentzellen ausschlaggebend ist. Mutationen dieses Locus verhindern oder beschränken die Verteilung und die Pigmentsynthese der Pigmentzellen (JOHANSSON et al., 1992).

Bisher war bekannt, daß die weiße Farbe des Schweins (I) dominant vererbt wird, und es wurde davon ausgegangen, daß weiße Schweinerassen homozygot für das Allel I sind, während einfarbige Rassen homozygot i tragen (HETZER, 1945b, c, d; LEGAULT, 1998). Die Typisierung des KIT-Locus der einfarbig rotbraunen Großelterniere der Rasse Duroc ergab erwartungsgemäß den Genotyp ii.

Überraschenderweise zeigte jedoch die phänotypische Aufspaltung der F₁-Generation bereits deutlich, daß die weiße Farbe des Miniaturschweins nicht durch den homozygoten Genotyp II ausgelöst werden kann. Entgegen der Erwartung, daß 100 % der F₁-Generation weiß gefärbt sind, zeigten nur 6,7 % der Tiere eine weiße Fellfarbe, alle anderen waren gescheckt oder gefleckt (Abbildung 5.1).

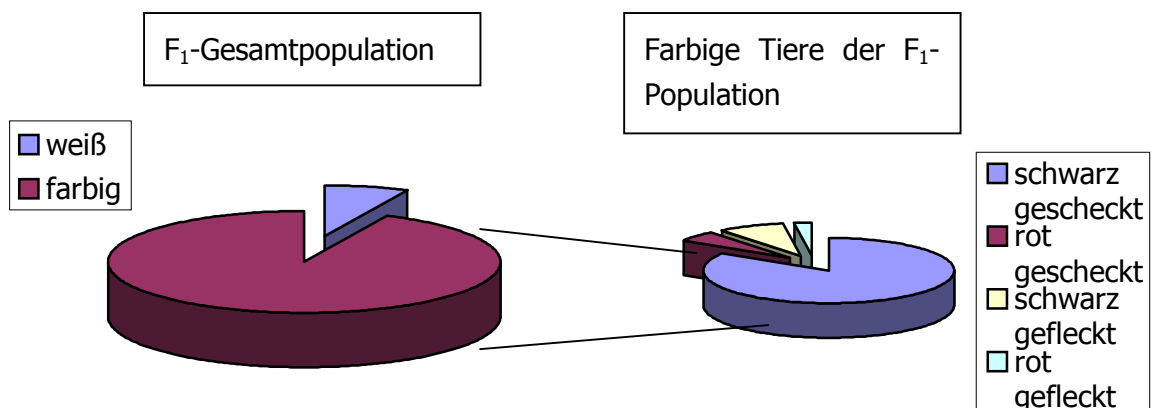


Abbildung 5.1: Farbphänotypenaufspaltung in der F₁-Generation

Die Typisierung des KIT-Locus bestätigte, daß die weißen Großelterniere der Rasse Miniaturschwein das Allel I für weiße Farbe gar nicht tragen und dieses somit in der gesamten Population nicht vererbt wird. Damit wird erstmalig gezeigt, daß die weiße Farbe beim Schwein auch unabhängig von I ausgelöst werden kann.

Die Analyse von Mikrosatellitenmarkern in unmittelbarer Nähe des KIT-Locus (Mikrosatellitenmarker 131F2STS2 und S0086) läßt in Zusammenhang mit den Phänotypen der F₁- und der F₂-Generation den Schluß zu, daß das Miniaturschwein homozygot für das Allel I^P des I-Locus ist und dieser homozygote Genotyp Auslöser der weißen Farbe des Miniaturschweins ist. Gleichzeitig wird jedoch deutlich, daß eine Homozygotie für das Allel I^P alleine nicht ausreichend ist, um die weiße Farbe zu erklären, da nur 60 % der Tiere, die homozygot I^PI^P sind, auch den weißen Phänotyp ausprägen. Für den heterozygoten Genotyp entsteht nur zu ca. 73 % der gescheckte Phänotyp (Tabelle 5.1). Es wird deutlich, daß der I-Locus nicht isoliert, sondern nur im Zusammenhang mit dem genetischen Hintergrund betrachtet werden kann.

Tabelle 5.1: Prozentualer Anteil der Genotypen in den Phänotypenklassen für die Mikrosatellitenmarker 131F2STS2 und S0086 in der F₂-Generation

Phänotyp/Genotyp	n	ii	I ^P i	I ^P I ^P
131F2STS2	736			
Einfarbig	193	96 %		
Gescheckt/ gefleckt	355		74 %	
Weiß	188			59 %
S0086	518			
Einfarbig	134	83 %		
Gescheckt/ gefleckt	242		72 %	
Weiß	142			59 %

Es ist möglich, daß der Effekt der Weißfärbung des Allels I^P auch bei anderen Schweinerasen auftritt, und könnte eine Erklärung für das fortwährende Auftreten dieses Allels in weißen Rassen, wie dem Edelschwein, trotz strenger gegenläufiger Selektion (MARKLUND, 1997a) bieten. Der Phänotyp des homozygoten Genotyps I^PI^P war beim Schwein bisher nicht bekannt. Beim Hund wird eine ähnliche Form der Weißfärbung durch einen Scheckungsfaktor, der Extremtiger, beschrieben (LAUKNER, 1998a).

5.1.2 MC1R

Der E-Locus des Schweins für braune oder schwarze Fellfarbe ist identisch mit dem MC1R, dem Rezeptor für das Hormon zur Pigmentsynthese (Melanocyten-stimulierendes Hormon;

MSH). Mutationen dieses Rezeptors führen zu einem fortwährend aktivierten Rezeptor und schwarzer Fellfarbe oder zu einem nicht funktionsfähigen Rezeptor und roter Fellfarbe (KIJAS et al., 1998b).

In der Ressourcepopulation werden die Allele E^{D1} , E^P und e des E-Locus vererbt. Das Allel E^{D1} ist für die Schwarzfärbung und das Allel e für die Rotfärbung verantwortlich. Das Allel E^P löst schwarze Flecke auf rotem oder weißem Grund aus (HETZER, 1945b, c, d, 1946; KIJAS et al., 1998b).

In der Ressourcepopulation bildet der Genotyp außerdem die Grundlage für den bisher nicht beschriebenen Farbphänotyp „tricolor“ (Abbildung 4.2). Es wurde erstmals gezeigt, daß der Phänotyp rot-gescheckt ebenfalls durch den Genotyp $E^P e$ ausgelöst werden kann. Dieser Genotyp wird bei 50 % der rot gescheckten Tiere der Familien, die E^P vererben, gefunden. Der homozygote Genotyp $E^P E^P$ war in dieser Population aufgrund des Anpaarungsschemas nicht vertreten. Untersuchungen bei Tieren der Rasse Tamworth haben gezeigt, daß dieser Genotyp ebenfalls eine Phämelaninfärbung auslösen kann (KIJAS, persönliche Mitteilung). Ursprünglich war diese Rasse rot gefärbt mit schwarzen Flecken (KOBWIG and OSSENT, 1931), so daß möglicherweise ein Aufhellungsfaktor existiert, der nur die eumelanotisch gefärbten Bezirke betrifft und so rote Fellbezirke mit schwarzen Flecken zu einfarbig rot umfärbt. Der Agouti-Locus stellt einen Kandidaten für eine derartige Umfärbung dar.

Unter der Voraussetzung, daß der Genotyp des E-Locus die Ausbildung des weißen Phänotyps nicht beeinflußt, müßte eine Aufspaltung im Verhältnis 1:2:1 der homozygoten (ee und EE) zu heterozygoten (Ee) Genotypen des E-Locus bei den weißen Tieren der F_2 -Generation vorliegen. Der Genotyp $E^P e$ dürfte nur ca. zur Hälfte der Anzahl der Genotypen $E^{D1} e$ vertreten sein. Es zeigt sich jedoch eine signifikante Abweichung von der erwarteten Verteilung mit $\chi^2 = 0,009$ für Familien, die E^P vererben und $\chi^2 = 5,^{07}$ für Familien, die nicht E^P vererben. Etwa 57 % der weißen Tiere der F_2 -Generation tragen den Genotyp ee oder $E^P e$ auf dem E-Locus.

Tabelle 5.2: Prozentuale Verteilung der Genotypen des E-Locus in dem weißen Phänotypen der Gesamtpopulation der F_2 -Generation

Genotyp / Phänotyp	gesamt	$E^{D1} e$	$E^P e$	$E^{D1} E^{D1}$	$E^{D1} E^P$	ee
weiß	222	27 %	19 %	7 %	9 %	38 %

Von den Tieren des heterozygoten Genotyps $I^P i$ zeigen ca. 23 % entgegen der Erwartung den weißen anstatt des gescheckten Phänotyps. Dies entspricht annähernd den 25 % weißer Tiere, die durch die Aufspaltung bei der Verpaarung der in allen Loci heterozygoten F_1 -Eltern unter Einbeziehung eines fiktiven Aufhellungslocus D entstehen würde. Von diesen weißen Tieren tragen wiederum über 50 % den Genotyp ee oder $E^P e$ auf dem E-Locus (Tabelle 5.3).

Tabelle 5.3: Anzahl Tiere des jeweiligen Genotyps des E-Locus in den Farbphänotypklassen weiß und gescheckt für den Genotyp $I^P i$ des I-Locus

Genotyp / Farbphänotyp	$I^P i$					gesamt
	$E^{D1}e$	$E^{D1}E^P$	$E^{D1}E^{D1}$	E^Pe	ee	
Gescheckt / gefleckt	123	21	36	34	49	263
weiß	16	8	3	24	29	80
gesamt	139	29	39	58	78	343

Eine Erklärung für die veränderten Aufspaltungsverhältnisse bietet ein Faktor, der hauptsächlich Phäomelanin zu weiß aufhellt. Es sind bei mehreren Tierarten Allele des Tyrosinase-Locus bekannt, die eine selektive Phäomelaninaufhellung erzeugen (MOYER, 1960). Ein ähnlicher Schluß wurde bereits aus einer schwedischen Population gezogen, in der schwarz gefleckte Tiere mit und ohne rotem Untergrund die gleiche MC1R Variante teilen (KIJAS et al., 1998b). Die genaue Wirkung des Allels E^P des E-Locus auf die Rezeptorkonformation und -funktion ist ungeklärt.

Die Verteilung der Farbphänotypen auf die Genotypen des I- und des E-Locus machen deutlich, daß diese zwei Loci die Farbphänotypen in der F_2 Generation nicht hinreichend erklären können. Es ist somit wahrscheinlich, daß ein weiterer Locus beteiligt ist, der die partielle oder vollständige Weißfärbung in Wechselwirkung mit dem I-Locus unterstützt. Ein einzelner Locus mit einem dominanten Allel für Weißfärbung (D) und einem rezessiven Allel (d) für Pigmentierung reicht aus, um die Zahlenverhältnisse der Farbphänotypen in der F_2 -Population darzustellen (Tabelle 5.4). Dabei erfordert die Weißfärbung genetisch phäomelanotischer Bezirke (Allele E^P und e des E-Locus) weniger dominante Aufhellungsallele, als die Weißfärbung eumelanotischer Farben. In Zusammenwirkung mit dem Allel i des I-Locus sind mehr dominante Aufhellungsallele erforderlich, um teilweise oder vollständig weiße Phänotypen zu erzeugen als für die Genotypen $I^P i$ und $I^P I^P$.

Tabelle 5.4: Von der Erwartung abweichende Farbphänotypen (%) für die Kombination der Genotypen des I- und E-Locus und der vermutliche Genotyp des D-Locus

Genotyp I- und D-Locus/ Genotyp E-Locus	ii DD		I^Pi DD		I^PI^P dd	
ee	Rot gescheckt	10 %	weiß	40 %	Rot gescheckt	11 %
E^{D1}-	Schwarz, Bauch weiß	35 %	weiß	10 %	Schwarz gescheckt	25 %
E^Pe	Schwarz gefleckt/ tricolor	25 %	weiß	42 %	Rot gescheckt	16 %

Ein solcher Genort würde auch weiß gefärbte Tiere erklären, die auf dem I-Locus den Genotyp I^Pi und auf dem E-Locus E^{D1} tragen. Diese müßten erwartungsgemäß schwarz gefleckt sein. Eine Überprüfung dieser Theorie anhand der Aufspaltungsverhältnisse in den einzelnen Familien der F₂ Generation zeigte keine signifikanten Abweichungen (χ^2 Werte zwischen 0,07 und 0,96). Durch seine Funktion bei anderen Tierarten (SEARLE, 1968; LAUKNER, 1998a) stellt der Tyrosinase-Locus einen Kandidaten für diese Form der Farbaufhellung dar.

Nicht vollständig geklärt bleiben dabei jedoch die weißen Tiere in der F₁-Generation, so daß von der Beteiligung noch weiterer Loci ausgegangen werden muß.

Die Vererbung der Fellfarbe beim Schwein stellt sich bei genauer Betrachtung als wesentlich komplexer dar als bisher angenommen wurde.

5.1.3 Agouti

Ein Einfluß des Agouti-Locus auf die Ausprägung der Fellfarbe ist bei der Maus (SEARLE, 1968; SILVERS, 1961), beim Rind (LAUVERGNE, 1965), beim Schaf (SPONENBERG et al., 1996b), bei der Ziege (ADALSTEINSSON et al., 1994) beim Pferd (BOWLING, 1996) und auch bei Fleischfressern (LAUKNER, 1998a; NICHOLAS, 1987) mittels Kreuzungsexperimenten dargestellt worden. Molekulargenetische Untersuchungen haben bereits Zusammenhänge zwischen Mutationen des Agouti-Locus und Farbvarianten bei der Maus (TAKEUCHI et al., 1995; HUSTAD et al., 1995) und beim Fuchs (VAGE et al., 1997) nachgewiesen. Auch beim Schwein wird von einer Beteiligung des Agouti-Locus an der Farbausprägung ausgegangen (LEGAULT, 1998), so daß der Agouti-Locus einen starken Kandidaten für die Variation der Fellfarbe in der Ressourcepopulation darstellt.

Ein Effekt des Agouti Locus auf den Farbphänotyp ließ sich in der F₂-Population jedoch nicht nachweisen. Der genetische Hintergrund der Ressourcepopulation stellte sich als ungeeignet für die Untersuchung dieses Locus heraus. Das in der Ressourcepopulation vererbte Allel *e* des E-Locus führt zu einem nicht funktionsfähigen Rezeptor. Bei dem Allel E^{D1} handelt es sich höchstwahrscheinlich um eine Mutation, die einen vom Liganden unabhängigen, ständig aktiven Rezeptor erzeugt, da sie der Mutation E^D des Rindes (KLUNGLAND et al., 1995) entspricht und nur eine Aminosäure von der Mutation E^{SO} der Maus (ROBBINS et al., 1993) entfernt ist. In beiden Fällen hat die Funktion des Agouti Proteins als MSH Antagonist keine Auswirkung. Für das Allel E^P des E-Locus ist die Rezeptorfunktion nicht bekannt. Dieses Allel bewirkt eine lokale Färbung mit Eu- bzw. Phäomelanin. Da sich der MC1R in allen Zellen gleich verhält, kann diese unterschiedliche Pigmentierung nur durch einen lokalen Einflußfaktor ausgelöst werden. Eine derartige lokale Einwirkung ist vom Agouti-Protein bekannt. Der Agouti-Locus oder ein ähnlich funktionierendes Protein stellt hier eine Möglichkeit dar, die Vielfalt der Phänotypen für den in dieser Population möglichen Genotypen E^P*e* zu erklären. Da sich in der untersuchten Population die Genotypen des zur Beschreibung des Agouti-Locus genutzten Mikrosatellitenmarkers in der Unterpopulation, in der das Allel E^P vererbt wird, nicht eindeutig auf die Großeltern zurückführen ließen, konnte der Effekt des Agouti-Locus auf den durch E^P codierten MC1R nicht geprüft werden. Da die für das Agouti-Protein codierende Nukleotidsequenz beim Schwein in jüngster Zeit aufgeklärt wurde (LEEB et al., 2000), könnte eine Untersuchung dieser Unterpopulation zur Klärung dieser offenen Fragen beitragen.

Ein weiterer Einfluß des Agouti Locus bei der Maus ist die regionale Pigmentverteilung im Dorsal- und Ventralbereich. Eine hellere Bauchfärbung im Vergleich zum Rückenbereich ist außerdem beim Kaninchen (CLEFFMANN, 1953), beim Meerschweinchen (WRIGHT, 1960b), beim Hund (LAUKNER, 1998a) und beim Schaf (ADALSTEINSSON, 1991) bekannt. Der Agouti Locus bildete somit ein Kandidatengen für den Phänotyp rot / schwarz, Bauch und Beine weiß (r6p, b6p) der Ressourcepopulation. Diese Hypothese konnte durch die Mikrosatellitenanalyse jedoch nicht bestätigt werden.

5.1.4 Tyrosinase

Der Tyrosinase-Locus codiert das Schlüsselenzym der Pigmentsynthese. Von Mutationen dieses Locus bei anderen Tierarten ist bekannt, daß sie die Farbintensität stufenweise von einer Aufhellung bis hin zum vollständigen Albinismus kontrollieren (SEARLE, 1968).

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Tyrosinase Locus im Hinblick auf einen weiteren Aufhellungslocus, der im Zusammenspiel mit dem KIT Locus den weißen Phänotyp erzeugt, analysiert. Ein derartiger Effekt des Tyrosinasegens ließ sich in der Ressourcepopulation nicht darstellen. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß nur eine stille Mutation im Exon 1 des Gens untersucht wurde. Da diese aber als ein Marker für den Rest des Tyrosina-

segens gewertet werden kann, kann ein Effekt des Tyrosinasegens auf den Farbphänotyp in der Ressourcepopulation weitestgehend ausgeschlossen werden.

Nach den Erkenntnissen über die Genwirkung und den daraus resultierenden Phänotyp bei der Maus bieten sich eine ganze Reihe weiterer Kandidatengene für den Aufhellungsfaktor an. Der Dilution Locus (Myosin VA) stellt einen starken Kandidaten für diesen Effekt dar. Obwohl die Genorte P, B (TYRP1), slaty (TYRP2), Sl (MGF), Ph (PDGFRA), Mi (MITF) und S (EDNRB) bei der Maus meist mit pleiotropen Effekten verbunden sind, die bei den Tieren der Ressourcepopulation nicht festgestellt wurden, können sie als Kandidatengene für den Aufhellungseffekt nicht ausgeschlossen werden, da pleiotrope Effekte in unterschiedlichen Spezies eine unterschiedliche Intensität annehmen können. Beispielsweise sind Mutationen des dem I-Locus des Schweins entsprechenden W-Locus der Maus mit starker Anämie verbunden, während beim Schwein für Allele dieses Locus nur eine Veränderung der Anzahl der weißen Blutkörperchen festgestellt wurde (MARKLUND, 1997a).

5.2 Effekte des Farbphänotyps und der untersuchten Farbgene auf die Merkmale der Mastleistung, des Schlachtkörperwerts und der Fleischqualität

In der Analyse möglicher Zusammenhänge zwischen der Fellfarbe und Leistungsmerkmalen wurde zunächst der Effekt des Farbphänotyps überprüft, um Effekte der Fellfarbe, die nicht durch die untersuchten Loci erklärt werden können, mit einzubeziehen.

Eine Untersuchung der Effekte der einzelnen Loci war erforderlich, um den verantwortlichen Locus zu identifizieren, da sich die Farbphänotypen nicht immer eindeutig einem Genotyp zuordnen lassen und mehrere Loci an seiner Entstehung beteiligt sind.

In den Untersuchungen zeigten sich signifikante Effekte des Farbphänotyps sowie der Polymorphismen des MC1R und der Tyrosinase mit Signifikanzwerten von $p < 0,05$ auf einen Teil der untersuchten Leistungsmerkmale. Hochsignifikante Einflüsse mit p -Werten $\leq 0,01$ konnten für die den KIT Locus beschreibenden Mikrosatellitenmarker 131F2STS2 und S0086 dargestellt werden. Tabelle 5.5 gibt einen Überblick über die beeinflussten Merkmale.

Tabelle 5.5: Überblick über die durch den Farbphänotyp und die Farbgene signifikant beeinflussten Leistungsmerkmale

Merkmal / Einflussfaktor	Mastleistung	Schlachtkörperwert	Fleischqualität
Farbphänotyp	Körpermasse Zunahme		
131F2STS2	Körpermasse Zunahme		
S0086	Körpermasse Zunahme		pH-Wert
MC1R		Körperverfettung	pH-Wert
Tyrosinase	Körpermasse Zunahme	Körperverfettung	

5.2.1 Farbphänotyp

Der Farbphänotyp zeigt den Effekt des Zusammenspiels der einzelnen Gene. Die F₂-Population bietet eine breite Palette an Farbphänotypen. Die 13 einzelnen Phänotypen wurden zur Varianzanalyse anhand der Größe der weiß gefärbten Körperoberfläche in 4 Gruppen zusammengefaßt. Dabei fallen die Phänotypen schwarz, rot und rot mit schwarzen Flecken in die Klasse 1 ohne weiß gefärbte Areale, die Klasse 2 umfaßt die Tiere, bei denen nur die Beine und der Bauch weiß gefärbt sind, schwarz und rot gescheckte sowie tricolor Tiere fallen in die Klasse 3 mit großen weiß gefärbten Arealen und schwarz gefleckte und weiße Phänotypen in die Klasse 4, weiß bzw. fast vollständig weiß. Bereits bei der Analyse eines Zusammenhangs zwischen den Farbphänotypen und den Leistungsmerkmalen ergab sich hauptsächlich ein signifikanter Einfluß des Farbphänotyps auf die Merkmale der Körpermasse und der Körpermassenzunahme mit Signifikanzwerten von $p = 0,0001$ bis $0,09$ für die Einzelmerkmale.

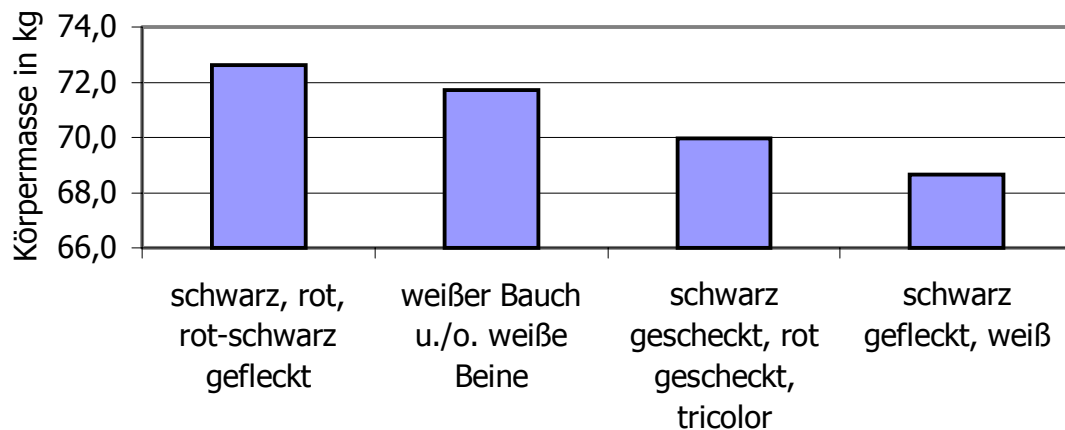


Abbildung 5.2: Körpermasse der vier Phänotypenklassen der F_2 -Generation am 200. Lebens- tag

Dieser spiegelt im Wesentlichen den Einfluß des KIT Locus wider. Tiere ohne weiße Zeich- nung der Fellfarbe sind den weißen Tieren und Tieren mit Weißanteil in der Körpermasse und in der Zunahme überlegen.

Die ebenfalls signifikanten Effekte auf das FOM Fleischmaß und die Reflexion lassen sich nicht in den Werten des KIT-Locus wiederfinden.

5.2.2 KIT

Der KIT Locus codiert den Rezeptor einer Tyrosin-Kinase, die erforderlich ist für die Migration und Proliferation der Pigmentzellen, aber auch der Keimzellen, des hämatopoetischen Sys- tems und bestimmter Nervenzellen des Darms und des Gehörs.

Die Untersuchung von Beziehungen zwischen den Genotypen des I-Locus und Leistungs- merkmale zeigte, daß die Tiere, die für das Allel i homozygot sind, signifikant höhere Zunahmen und Körpergewichte (Tabelle 5.6) gegenüber Tieren, die das Allel I^P tragen, aufweisen.

Tabelle 5.6: Bereiche des Signifikanzwerts p für die Beziehung der Mikrosatellitenmarker des KIT Locus zu den signifikant beeinflussten Mastleistungsmerkmalen

	Signifikanzwert p*	
	131F2STS2	S0086
Mikrosatellitenmarker	131F2STS2	S0086
Merkmal		
Körpermasse	0,0001-0,0024	0,0001
Körpermassenzunahme	0,0002-0,01	0,0001-0,0072
Körpergröße	0,0004-0,004	0,0001

*Das Signifikanzniveau beträgt $p \leq 0,05$

Dies könnten einen Hinweis auf eine herabgesetzte Verdauungstätigkeit im Zusammenhang mit dem Allel I^P geben, zumal das verminderte Körpergewicht mit einer verminderten Futteraufnahme verbunden ist. Eine Störung der Migration der Nervenzellen des Darms, die eine Schrittmacherfunktion besitzen, könnten die Ursache dafür sein. Beim Menschen wurde in einer Familie mit Mutationen des KIT Gens lebenslange Obstipationen festgestellt, so daß eine Störung der Migration der Ganglienzellen des Darms vermutet werden kann (GIEBEL and SPRITZ, 1991).

Von einem Funktionsverlust dieses Rezeptors wären weiterhin Störungen der Fruchtbarkeit und des Blutbilds zu erwarten.

MARKLUND (1997a) stellte eine Verminderung der weißen Blutkörperchen bei Schweinen, die das Allel I tragen gegenüber Tieren, die homozygot für das Allel i sind, fest. Wenn von einer Absenkung der weißen Blutkörperchen auch für das Allel I^P ausgegangen wird, ist es möglich, daß daraus eine verminderte Abwehrfähigkeit des Organismus resultiert, so daß die Belastung durch subklinische pathogene Vorgänge bei diesen Tieren erhöht ist und auf diesem Weg zu einer verringerten Zunahme führt.

Da zur Differenzierung der Allele I^P und i ein direkter Gentest nicht zur Verfügung stand, wurden die Analysen mittels Mikrosatelliten Marker durchgeführt. Diese Methode birgt die Gefahr, daß nicht der KIT Locus selbst, sondern ihm eng benachbarte Loci für die Effekte der Allele des Mikrosatelliten Markers verantwortlich sind. Wie bei der Maus, so wurde auch beim Schwein der Genort für den Rezeptor einer weiteren Tyrosin-Kinase, den Plättchen-abhängigen Wachstumsfaktor-Rezeptor (PDGFRA), in unmittelbarer Nähe des KIT-Locus kartiert (JOHANSSON et al., 1992). Diese Chromosomenregion des Chromosoms 8 beim Schwein zeigt somit starke Homologie zum Chromosom 5 der Maus. Der PDGFRA stellt einen Rezeptor dar, der für das Zellwachstum unter anderem der glatten Muskulatur und des Herzmuskels verantwortlich ist und so einen Einfluß auf die Darmmotilität und den Grundumsatz nehmen könnte. Seine geringe Entfernung zum KIT Locus ermöglicht es außerdem, daß Mutationen

dieses Locus bei der Maus regulative Sequenzen des KIT Locus einschließen können (DUTTLINGER et al., 1995). Ein ähnlicher Vorgang ist auch beim Schwein denkbar.

Gemessen an der Differenz der Merkmalswerte zwischen den homozygoten Genotypen sind die Effekte, die die Genotypen des Mikrosatellitenmarkers S0086 auf die Mastleistungsmerkmale ausüben, größer als jene, die durch den Genotyp des Markers 131F2STS2 ausgelöst werden (Tabelle 5.7). Da sich der Marker S0086 näher am KIT-Locus befindet, deutet dies darauf hin, daß der KIT-Locus tatsächlich den dargestellten Effekt ausübt beziehungsweise daß ein anderer Effekt ausübender Locus dem KIT-Locus sehr nahe liegen muß. Die Größe der Effekte beträgt 0,5 bis 0,6 phänotypische Standardabweichungen.

Tabelle 5.7: Standardabweichung, LSQ-Mittelwerte (LSM) und die Differenz (Δ) zwischen den LSMs der homozygoten Genotypen der Mikrosatellitenmarker 131F2STS2 und S0086 für signifikant beeinflusste Merkmale der Mastleistung

Mikrosatellitenmarker	Standard- abweichung	131F2 STS2			S0086		
Merkmal		LSM1	LSM3	Δ	LSM1	LSM3	Δ
Widerristhöhe 25.d (cm)	3,36	51,32	49,50	1,82	51,34	49,17	2,17
Gewicht 50.d (kg)	1,89	9,78	9,07	0,71	9,53	8,73	0,80
Gewicht 200. d (kg)	12,60	73,69	69,00	4,69	72,44	65,57	6,87
Zunahme bis 50.d (kg/d)	0,03	0,18	0,16	0,02	0,17	0,15	0,02
Zunahme 100.-200.d (kg/d)	0,09	0,38	0,42	0,04	0,41	0,37	0,04
Schlachtmasse warm (kg)	11,02	58,9	53,76	5,14	57,29	51,93	5,36

Ein Zusammenhang zwischen dem Allel I^P und einer verminderten Wachstumsleistung beim Schwein, könnte einen der Gründe darstellen, weshalb in den weißen Schweinerassen gegen dieses Allel selektiert wird. Die Merkmale der Mastleistung stellen als äußerlich einfach erkennbare Merkmale die ältesten selektierten Merkmale beim Schwein dar. Daß sich bei einer Selektion auf Wachstumsmerkmale ein Farbphänotyp etablieren konnte, ist somit nicht verwunderlich. In kommerziell genutzten Schweinerassen wird die weiße Farbe jedoch durch das Allel I hervorgerufen. Die Ressourcepopulation bot keine Möglichkeit, den Einfluß dieses Allels zu untersuchen. Es ist denkbar, daß dieses Allel ebenfalls einen Effekt auf die Mastleistungsmerkmale ausübt.

5.2.3 MC1R

Der Melanocortin-1-Rezeptor ist einer von fünf Melanocortin Rezeptoren, der außer in den Pigmentzellen auch im Fettgewebe und in Makrophagen exprimiert wird. Seine Liganden sind das Melanocyten-stimulierende Hormon (α - MSH) sowie das adrenocorticotrope Hormon (ACTH). Ihm wird neben der Pigmentierung eine Funktion bei der Immunabwehr und im Fettstoffwechsel zugeschrieben (MOUSSA, 1998; MOUSSA and CLAYCOMBE, 1999).

In der analysierten Ressourcepopulation besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Genotypen des MC1R und Einzelmerkmalen der Körperversfettung.

Das Allel E^P des E-Locus wird nicht in allen Familien der F_2 -Generation vererbt. Aus diesem Grund wurde die Gesamtpopulation zur Berechnung der Effekte in zwei Subpopulationen unterteilt. In der Subpopulation 1 werden nur die Allele E^{D1} und e vererbt, die Subpopulation 2 vererbt die Allele E^{D1} , E^P und e.

In der Subpopulation 1 übt der MC1R einen signifikanten Effekt auf die Rückenspeckdicke ($p = 0,005$) und das Speckmaß B ($p = 0,03$) aus. Dieser wird durch Werte nahe der Signifikanzgrenze für die Merkmale Kotelettfläche ($p = 0,06$) und Fleisch-Fett-Verhältnis ($p = 0,07$) unterstützt. Der homozygote Genotyp ee zeigt hier die stärkste Körperversfettung gefolgt vom heterozygoten Genotyp $E^{D1}e$ und dem homozygoten Genotyp $E^{D1}E^{D1}$ (Abbildung 5.3). Dies wird begleitet von einer verminderten Futterverwertung ($p = 0,04$) im letzten Viertel der Aufzucht. Der Genotyp ee benötigt zum Ansatz von einem Kilogramm Körpermasse im Durchschnitt 1,3 kg mehr Futter als der heterozygote Genotyp und 1,7 kg mehr als der homozygote Genotyp $E^{D1}E^{D1}$. Die im Vergleich zu kommerziellen Rassen sehr hohen Werte der Futterverwertung resultieren aus der Einkreuzung des Miniaturschweins.

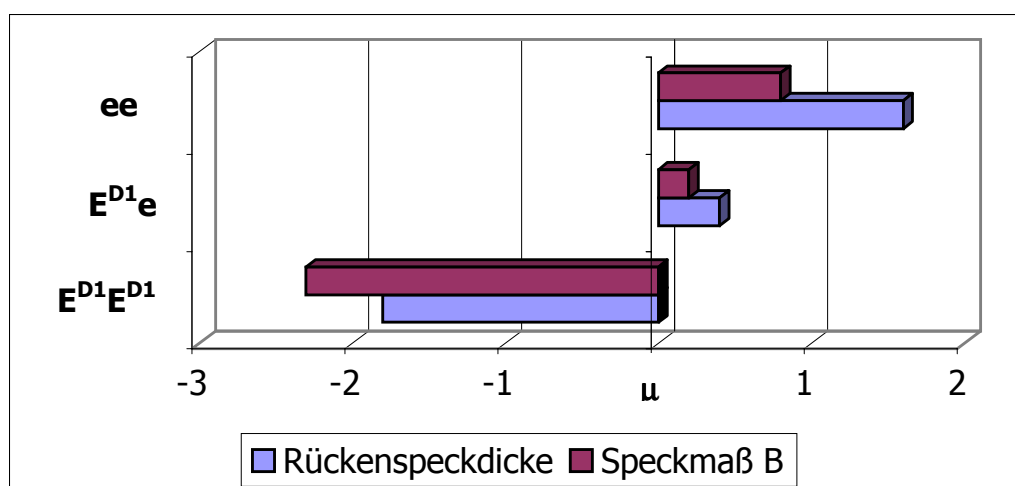


Abbildung 5.3: Abweichung der Mittelwerte der Genotypen des E-Locus vom Mittelwert der Gesamtpopulation (μ) für die Merkmale Rückenspeckdicke und Speckmaß B in mm

Eine Auswirkung des MC1R auf den Fettstoffwechsel resultiert aus der Wirkung des ACTH, das bei der Bindung an den Rezeptor im Fettgewebe analog zum MSH über ein guanylnucleotidbindendes Protein einen intrazellulären cAMP Anstieg bewirkt und so eine Lipolyse auslöst (STRYER, 1991). Die Affinität des ACTH zum MC1R beim Schwein wurde bisher nicht untersucht. Bei den meisten Säugetieren wird jedoch das α -MSH vom Rezeptor bevorzugt gebunden. Bei der Maus liegt eine fünffache Affinität des α -MSH gegenüber dem ACTH für den MC1R vor. Nur vom Menschen ist bekannt, daß die Rezeptorantwort auf beide Hormone gleich sensitiv ist oder sogar das ACTH bevorzugt gebunden wird (CONE et al., 1996). So löst beim Menschen eine primäre Nebenniereninsuffizienz eine Hyperpigmentierung der Haut durch eine ACTH Überproduktion aus (BARSH, 1996).

Eine Beteiligung des MC1R des Schweins am Fettstoffwechsel ist somit sehr wahrscheinlich. Unter der Voraussetzung, daß die Mutation e des MC1R auch im Fettgewebe zu einem nicht funktionsfähigen Rezeptor führt, kann dadurch eine Lipolyse unabhängig vom Liganden nicht ausgelöst werden, und es findet eine verstärkte Fetteinlagerung im Körper statt. Umgekehrt ist der MC1R bei der Mutation E^{D1} wahrscheinlich ständig aktiviert, unabhängig vom Liganden ACTH, so daß die Lipolyserate erhöht ist. Der Nachweis, dass es sich bei der Mutation E^{D1} des Schweins tatsächlich um einen vom Liganden unabhängigen Rezeptor handelt, ist noch nicht erbracht, die Vermutung liegt jedoch nahe, da die Mutation dem Allel E^D des Rindes entspricht und die Aminosäureänderung nicht nur direkt neben der Mutationsstelle des Allels E^{SO} der Maus liegt, sondern auch wie diese eine Änderung von Leucin zu Prolin hervorruft (Tabelle A 6). Möglicherweise handelt es sich bei dem Allel E^{D1} des Schweins auch um eine hyperaktive Form des Rezeptors, wie sie von ROBBINS et al. (1993) bei der Maus vermutet wurde. Obwohl davon ausgegangen werden muß, daß die Lipolyserate zum Großteil durch den Einfluß des eigentlichen Rezeptors des ACTH, den MC2R, vermittelt wird, ist der Effekt der MC1R Genvarianten doch als beachtlich einzustufen. Die Differenzen zwischen den homozygoten Genotypen erreichen nahezu den Wert einer halben phänotypischen Standardabweichung. Nach der Definition von SELLIER und MONIN (1994) stellt der Effekt eines Gens einen Majorgeneffekt dar, wenn die Differenz zwischen den homozygoten Genotypen mindestens eine phänotypische Standardabweichung beträgt.

In der Subpopulation 2 der untersuchten Ressourcepopulation, die neben den Allelen E^{D1} und e auch das Allel E^P des E-Locus vererbt, ist der Effekt des MC1R auf den Fettstoffwechsel weniger deutlich ausgeprägt. Einen indirekten Hinweis gibt die signifikante Beeinflussung des Merkmals FOM Fleischmaß ($p = 0,03$), das die Muskeldicke beschreibt. Hier zeigt der Genotyp ee die geringsten und der Genotyp E^{D1}e die höchsten Werte. Die Genotypen mit Beteiligung des Allels E^P liegen zwischen diesen Werten.

Andere Ergebnisse zeigt der Effekt des MC1R auf die Marmorierung des Kotelettmuskels ($p = 0,04$), der in Beziehung zum Gehalt des intramuskulären Fetts steht. Der Genotyp ee bewirkt die geringste intramuskuläre Fetteinlagerung, gefolgt von den Genotypen E^{D1}E^P und E^{D1}e. Die höchsten Werte sind für den Genotyp E^Pe zu verzeichnen. Dies deutet darauf hin, daß der intramuskuläre Fettgehalt durch andere Gene beeinflusst sein könnte, als das

Körperfett. Es ist bisher nicht geklärt, ob der MC1R auch im Fettgewebe des intramuskulären Fetts exprimiert wird.

Die Verbindung des Allels e mit einer erhöhten Körperversfettung könnte eine Erklärung dafür bieten, daß dieses Allel in dem Großteil der heutigen kommerziell genutzten Rassen nur selten vertreten ist.

Der Effekt der Genorte Tyrosinase und Agouti auf die Leistungsmerkmale wurde untersucht, obwohl ein Einfluß dieser beiden Loci auf den Farbphänotyp nicht dargestellt werden konnte. Beide Proteine befinden sich jedoch am Ende der Stoffwechselkette, die zur Pigmentbildung führt, so daß ihre Auswirkungen auf die Farbbildung durch Mutationen des I-Locus oder des E-Locus überdeckt werden kann.

5.2.4 TYR

Die Tyrosinase stellt das Schlüsselenzym der Pigmentsynthese dar. Mutationen dieses Locus sind bei vielen Spezies verantwortlich für drastische Veränderungen der Pigmentierung von Haut und Augen. Die Expression des Tyrosinase Gens ist beim Säugetier auf die Melanocyten beschränkt (MAHALINGAM et al., 1997). Ein direkter Einfluß auf die Leistungsmerkmale erscheint somit unwahrscheinlich. Der signifikante Effekt auf die Körpermasse ($p = 0,01$ bis $0,04$) (Abbildung 5.4) und die Körperversfettung ($p = 0,01$ bis $0,05$), der in der F_2 -Population dargestellt wurde, wird wahrscheinlich durch einen naheliegenden Genort, für den die stille Mutation des Tyrosinase-Gens als Marker gewertet werden kann, hervorgerufen.

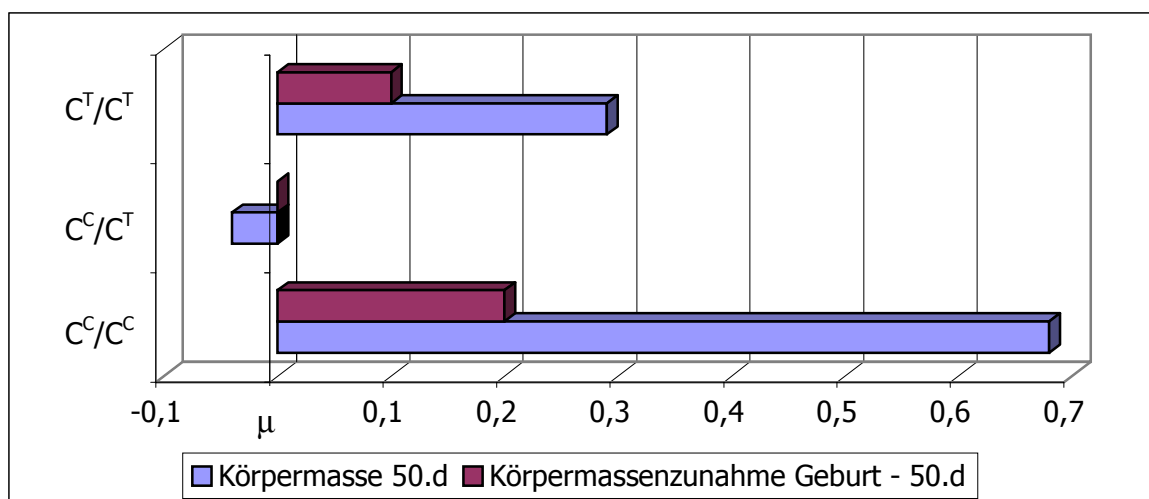


Abbildung 5.4: Abweichung der Mittelwerte der Genotypen des Tyrosinase Locus vom Mittelwert der Gesamtpopulation (μ) für die Körpermasse am 50. Tag und Körpermassenzunahme zwischen der Geburt und dem 50. Tag in kg

Als mögliche Kandidaten für diese Effekte ist in der Chromosomenregion des Tyrosinasegens des Chromosoms 9 des Schweins zum Beispiel der Genort POU2F3 kartiert. Bei der Maus kodiert dieser Locus einen Transkriptionsfaktor, der die Entwicklung und das Wachstum reguliert (GOLDSBOROUGH et al., 1993). Möglicherweise spiegelt sich auch ein Effekt der Gene UCP2 und UCP3 des Chromosoms 9 wider, die bei der Maus über die Kalorienverbrennung und den Glucose-Metabolismus das Körpergewicht und den Fettstoffwechsel beeinflussen (FLEURY et al., 1997).

Obwohl die Hormone Adrenalin und Epinephrin, wie die Melanine, ebenfalls über die Zwischenstufe Dopa aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert werden, ist nicht geklärt, ob das katalysierende Enzym Tyrosin-Hydroxylase mit der Tyrosinase identisch ist. Es ist vorstellbar, dass die Synthese von Adrenalin und Melanin unterschiedliche Schwellenwerte der Tyrosinase erfordern, zumal ein homozygoter und damit vollständiger Enzymdefekt des Albinos bei noch keiner Tierart nachgewiesen wurde. Möglicherweise ist dieser letal, wie es für das Schwein und das Pferd angenommen wird. Es erscheint unwahrscheinlich, daß ein Überschuß an Tyrosin, der durch einen Funktionsverlust der Tyrosinase entsteht, andere Stoffwechselreaktionen beschleunigt, da Tyrosin zu den nicht essentiellen Aminosäuren gehört und somit auch bei vollständiger Tyrosinase-Funktion von einer Substratsättigung der Tyrosin-Hydroxylase ausgegangen werden kann.

5.3 Schlußfolgerungen

Es konnte dargestellt werden, daß die weiße Farbe beim Hausschwein nicht nur durch den Genotyp I⁻, sondern auch durch den Genotyp I^PI^P des I-Locus hervorgerufen werden kann. Wahrscheinlich ist dazu jedoch mindestens ein weiterer Aufhellungsfaktor notwendig. Seine Wirkung ist auch vom Genotyp des E-Locus abhängig.

Das Allel E^P des E-Locus des Schweins bildet die Grundlage für den neu beschriebenen Phänotyp „tricolor“ und kann die Phänotypen rot mit schwarzen Flecken, weiß mit schwarzen Flecken und rot gescheckt hervorrufen. Der Agouti Locus stellt einen Kandidaten für die Erklärung der Variabilität des Phänotyps des E^P Allels dar.

Die Hypothese, daß zwischen der Fellfarbe des Schweins und Leistungsmerkmalen ein Zusammenhang besteht, ließ sich zumindest teilweise bestätigen. Die Untersuchungen zeigen einen Effekt des KIT Locus auf die Merkmale der Mastleistung. Tiere, die homozygot das Allel i tragen, zeigen signifikant höhere Körpermassen und Zunahmen als Tiere, die das Allel I^P tragen.

Die Genotypen des MC1R Locus zeigen einen Zusammenhang mit Einzelmerkmalen der Körperversfettung. Das Allel e steht in Zusammenhang mit einer erhöhten Körperversfettung.

Der signifikante Effekt des Tyrosinase Locus auf die Körpermasse und die Körperversfettung wird auf den Einfluß benachbarter Gene zurückgeführt.

Es ist also möglich, daß die Fellfarben der Haustierarten nicht willkürlich oder aus rein ästhetischen Gesichtspunkten gewählt wurden.

Die Untersuchungen machen jedoch auch deutlich, daß eine direkte Analogie zwischen dem Farbphänotyp und den Leistungsmerkmalen nicht immer äußerlich erkennbar ist. Die Vielzahl an Einflußfaktoren, die den letztendlichen Farbphänotyp bestimmen, sowie unterschiedliche Genotypen, die einen gleichen oder auch sehr ähnlichen Farbphänotyp zur Folge haben, lassen erkennen, daß molekulargenetische Methoden die Voraussetzung für Erkenntnisse über derartige Zusammenhänge sind. Bei der Maus sind beispielsweise 50 Genorte bekannt, die die Ausprägung der Fellfarbe beeinflussen (Silvers, 1979). Es muß davon ausgegangen werden, daß bei den anderen Säugetierarten eine ähnliche Vielfalt an Farbgenen besteht, da die Physiologie der Pigmentbildung weitestgehend homolog ist.

Die molekulargenetische Untersuchung der Farbloci macht weiterhin klar, daß die bestehende Nomenklatur, die anhand von Kreuzungsexperimenten erstellt wurde, nur vorläufig sein kann. Je mehr über den molekulargenetischen Hintergrund von Farbloci über die Tierarten hinweg bekannt wird, um so deutlicher ist es, daß eine Neunomenklatur erwogen werden muß. Die Tabelle 5.8 zeigt die Benennung des Genorts KIT für die verschiedenen Tierarten als Beispiel.

Tabelle 5.8: Klassische Nomenklatur des KIT-Locus für verschiedene Tierarten

Species	KIT	Quelle
Maus	W	GEISSLER et al., 1988
Rind	spotted	GROSZ and MACNEIL, 1999
Ziege	I, R, A	RICORDEAU, 1991; ADALSTEINSSON et al., 1994
Pferd	Rn, To	MARKLUND et al., 1997b+c
Schwein	I, Be	MOLLER et al., 1996; GIUFFRA et al., 1999
Mensch	piebald	GIEBEL and SPRITZ, 1991

Während die Varianten des MC1R mit Ausnahme des R-Locus des Hundes bereits einheitlich dem E-Locus zugeordnet wurden, zeigt sich in der Benennung des KIT-Locus noch eine starke Heterogenität über die Tierarten hinweg. Eine einheitliche Benennung der Mutationen des KIT-Locus als Allele des Genorts W über die Tierarten hinweg, würde nicht nur die Funktion dieses Locus verdeutlichen, sondern auch homologe Schlüsse vereinfachen. Dies gilt analog für alle weiteren Genorte, deren molekulargenetischer Hintergrund bereits aufgeklärt wurde oder noch wird. Am Ende dieses Prozesses stünde eine einheitliche Nomenklatur, die für alle Tierarten verwendet werden kann, wie es von SEARLE (1968) bereits versucht wurde.