

## **2 Literaturübersicht**

Bei den Wildtieren erfüllt die Fellfarbe mehrere Funktionen. Sie dient als Schutz vor Lichtstrahlung, so daß nicht pigmentierte Fell- und Hautareale unserer Haustiere für Sonnenbrand und sogar Hautkrebs prädisponiert sind (BARTELS und WEGNER, 1998).

Eine der wichtigsten Funktionen der Fellfarbe ist die Tarnung, die sowohl vom Beutetier als auch vom Beutegreifer genutzt wird (WILLIS, 1984). Gleich die Fellfarbe des Tieres dem Hintergrund, ist es selbst aus der Nähe nicht erkennbar. Eine Musterbildung, wie zum Beispiel beim Zebra, erschwert die Erkennung aus der Entfernung (SEARLE, 1968).

Die Fellfarbe dient weiterhin zur Kommunikation. Der weiße Steiß von Huftieren sowie Hasen und Kaninchen wird durch das Aufstellen des Schwanzes als Warnsignal benutzt. Beim Buchfinken entscheidet die Rotfärbung der Brust über das Auslösen von Balz- oder Aggressionsverhalten (MARLER und HAMILTON, 1972). Auch die Kommunikation zwischen verschiedenen Tierarten kann durch die Fellfarbe unterstützt werden. So zeigt zum Beispiel der Skunk eine kontrastreiche Warnfarbe. Bei dem als Mimikry bezeichneten Phänomen wird von ungefährlichen Tieren eine Warnfarbe imitiert, um als wehrhaft zu erscheinen.

Im allgemeinen ist die Fähigkeit, Farben zu sehen, bei den Tieren eingeschränkt, so daß Kontraste und Muster wahrscheinlich von größerer Bedeutung sind als die Farbe an sich (SEARLE, 1968). Die Anpassung der Färbung der Tiere an die Umgebung stellt im Rahmen der Evolution ein entscheidendes natürliches Selektionskriterium dar.

### **2.1 Mythologie der Fellfarbe**

Der genaue Zeitpunkt, zu dem erstmals von der Wildform abweichende Fellfarben auftraten, ist nicht bekannt. Es ist anzunehmen, daß die Farben eines der ersten Selektionskriterien für die domestizierten Tiere darstellten.

In frühgeschichtlichen Mythologien spielen farbige Tiere bereits eine entscheidende Rolle. In der Bäärmagus-Saga geben rote Tiere wie der Fuchs oder rote Katzen Schutz vor Blitzschlag und Feuer oder ziehen es an. Rothaarige Menschen wurden häufig für die Unfruchtbarkeit des Ackers verantwortlich gemacht und getötet (SIEBEL, 1997).

Erlöste oder büßende Seelen nehmen weiße Tiergestalt an. Weiße Tiere galten als Träger magischer Kräfte und des Glücks. Eine Sage um die Entstehung Roms (753 v.Chr.) berichtet von einer weiß gefärbtenen Sau, die als ein Zeichen der Gottheit Tiberinus galt, um den Ort für die Gründung der Stadt Alba anzuzeigen (VERGIL, ca. 40 v.Chr.). Diese Sau soll dreißig Ferkel gehabt haben. Demnach waren weiße Schweine bekannt, jedoch sehr selten, und wurden mit einer hohen Fruchtbarkeit assoziiert. Albinos lösten abergläubische Furcht oder Vergöttlichung aus. Das Schicksal der Opferung weißer Tiere wurde häufig auch von albinotischen Menschen geteilt, sie wurden als ein Produkt menschlicher und tierischer Vermischung angesehen (ARNDT et al., 1996).

Daß die Fellfarbe als ein erbliches Merkmal erkannt wurde, ist bereits in der Bibel belegt. Im 1. MOSE / Genesis 30 des Alten Testaments wird beschrieben, wie Jakob aus der Verpaarung weißer Schafe bzw. schwarzer Ziegen gesprenkelte Nachkommen erzielt, die aufgrund ihrer Färbung sein Eigentum werden.

In Anlehnung an die vier apokalyptischen Pferde der Bibel, wie sie in Zacharias 6; 1-7 und der Offenbarung 6; 2-8 beschrieben werden, interpretiert das arabische Volk die Farben der Pferde. Der Prophet des Islam soll die Legende über die Schöpfung des arabischen Pferdes geschaffen haben, in der das erste Pferd kastanienbraun mit einem weißen Stern und einem weißen Fußabzeichen dargestellt wird. Der Stern symbolisiert die religiöse Verbeugung und das Fußabzeichen die Reinheit durch viele Waschungen. Kastanienbraunen Tieren wurde die größte Energie, Ausdauer und Stärke nachgesagt. Der Schimmel war ein Symbol für Erfolg und Glück, weiße Pferde wurden häufig geopfert oder waren Teil feierlicher Zeremonien. Über die Fuchsfarbe wurde gesagt, daß dies die schnellsten Tiere seien und das Symbol für den Krieg darstellten. Der Rappe mit drei weißen Füßen (das rechte Vorderbein bleibt schwarz) ist ebenfalls ein Symbol des Glücks und gilt als sehr wertvoll. Vom Schecken sagt der Araber, er sei der "Bruder der Kuh", und zusammen mit allen aufgehellten Farben und großen weißen Abzeichen galten sie als Zeichen der Degeneration und mangelnden Gesundheit (FORBIS, 1980). Frederico Tesio schreibt noch 1958 in seinem Buch "Breeding the Race-Horse", daß "Pferde mit großen weißen Flecken weniger temperamentvoll und ihre weißen Beine für Hautkrankheiten anfällig sind." (FORBIS, 1980).

Über die Abzeichen des Pferdes sagt der Volksmund: "Ein Tier mit einem weißen Fuß kannst du kaufen, bei zwei weißen Füßen probier es aus, bei drei weißen Füßen prüfe es genau und bei vier weißen Füßen laß es stehen." oder: "Der Blitz schlägt eher in ein Pferd mit einer unregelmäßigen Blesse ein, als in ein nicht oder regelmäßig gezeichnetes Tier" (BOWLING, 1996).

Auch in der Kunst finden sich frühe Hinweise auf das Exterieur der domestizierten Tiere. Alt-ägyptischen Werke um 1500 v. Chr. zeigen das Pferd in den Farben braun, schwarz, weiß und als Schecke (FORBIS, 1980). Das Schwein wurde von der Antike bis ins Mittelalter dem Wildschwein in Form und Farbe noch sehr ähnlich dargestellt. Eines der frühesten Werke zeigt Abbildung 2.1 "November" aus "Les Très Riches Heures du Duc de Berry" der Brüder Limbourg von ca. 1416. Erst im 16.Jh. malen Hieronymus Bosch ("Die Versuchung des heiligen Antonius" um 1510) und Jan Bruegel d.Ä. ("Paradieslandschaft mit Arche Noah" um 1613) einfarbig weiße Schweine (Abbildung 2.2 und Abbildung 2.3).



Abbildung 2.1: „November“ aus „Les Très Riches Heures du Duc de Berry“ der Brüder Limbourg von ca. 1416



Abbildung 2.2: Hieronymus Bosch:  
"Die Versuchung des heiligen  
Antonius" um 1510

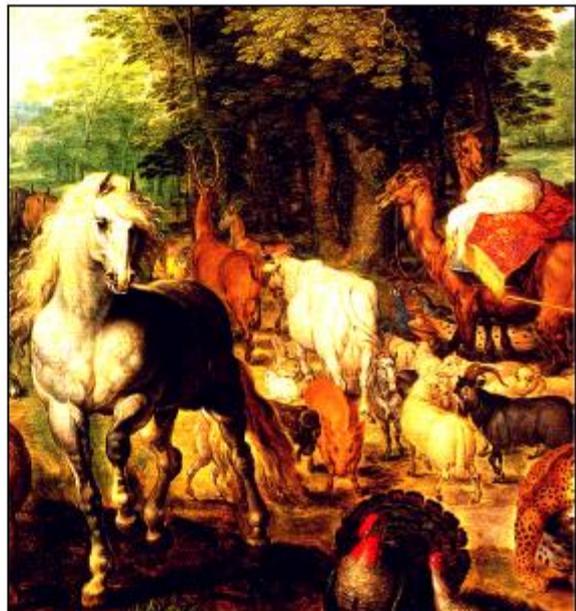


Abbildung 2.3: Jan Bruegel d.Ä.:  
"Paradieslandschaft mit Arche Noah"  
um 1613

## 2.2 Entstehung des Farbeindrucks

Das menschliche Auge erhält einen Farbeindruck eines Objektes, wenn von dessen Oberfläche Komponenten des weißen Lichtes mit einer Wellenlänge zwischen 400 und 750 nm reflektiert werden. Dabei wird Licht der Wellenlänge 400 nm als blauviolett, der Wellenlänge 550 nm als grüngelb und der Wellenlänge 750 nm als rot gesehen (SILBERNAGL und DESPOPOULUS, 1991). Die Farben schwarz und weiß entstehen durch vollständige Absorption bzw. Reflektion des Lichtes. Diese Lichtkomponenten treffen auf die Nervenzellen der Netzhaut, welche die Impulse an das Gehirn weiterleiten. Es wird zwischen Strukturfarben und Pigmentfarben unterschieden, wobei die Absorption von Lichtkomponenten im ersteren Fall von der physikalischen Struktur der Oberfläche des Objektes abhängt, während im letzteren Fall die chemischen Eigenschaften für die Reflektion entscheidend sind (SEARLE, 1968).

Strukturfarben entstehen durch Interferenz, Beugung oder Streuung (FOX and VEVERS, 1960). Interferenz und Beugung führen zur Irideszenz, das bedeutet eine Farbänderung, abhängig vom Betrachtungswinkel (FOX and VEVERS, 1960). Beim Gefieder des Kolibris führt eine mosaikartige Aneinanderlagerung von Pigmentgranula mit starkem Beugungsindex zu einer schillernden Farbe (SCHMIDT, 1952). Die Streuung vor allem kurzweiliger Strahlen durch kleine Partikel (Tyndall Effekt) erzeugt häufig einen blauen Farbeindruck (MASON, 1924). Kleine Proteinpartikel der Iris sind für die blauen Augen von Menschen, Katzen und Pferden verantwortlich, wobei die Farbintensität durch dahinterliegende Pigmente verstärkt wird. Durch eine graduelle Vergrößerung der Proteinpartikel mit zunehmendem Alter verringert sich die blaue Färbung (FOX and VEVERS, 1960).

Die Fellfarben der Säugetiere werden jedoch durch Pigmentfarben, also chemische Komponenten, hervorgerufen.

## 2.3 Histologie der Pigmentbildung

Als Pigmente stehen den Wirbeltieren Carotinoide, Hämoglobine und Melanine zur Verfügung. Die Carotinoide färben die Federn der Vögel und Schuppen der Fische gelb oder rot, bei den Säugetieren sind sie auf die Gelbfärbung des Fetts, des Gelbkörpers und des Blutes beschränkt. Sie können nicht von den Tieren selbst synthetisiert, sondern müssen mit der Nahrung aufgenommen werden. Hämoglobin ist bekannt als der rote Blutfarbstoff, so daß Blutkapillaren der unpigmentierten Haut eine rosa Färbung geben. Auch das Gesäß des Pavians und der Kehllappen des Truthahnes erhalten ihre rote Farbe durch dieses Pigment. Für die Entstehung der Fellfarben sind jedoch nur die Melanine von Bedeutung (FOX and VEVERS, 1960).

Der Farbstoff Melanin wird in den Pigmentzellen (Melanoblasten / Melanocyten) gebildet. Dies sind Zellen mit langen Cytoplasmafortsätzen (Dendritenzellen), die ihren Ursprung in der Primäranlage des Zentralen Nervensystems haben. Sie können als einzellige, Melanin sezernierende Drüsen betrachtet werden (SILVERS, 1961). Die Melanocyten liegen zwischen den

Matrixzellen der Haarzwiebel und den Basalzellen der Epidermis, sie bilden hier ein regelmäßiges Netz. Bezogen auf die Basalzellen der Haut beträgt ihr Anteil 8-25 %, was 1000 - 1500 Melanoblasten pro mm<sup>2</sup> entspricht (SAJONSKI und SMOLLICH, 1990). Ihre Anzahl variiert jedoch abhängig von der Hautregion und der Tierart.

Der Farbstoff Melanin wird in Pigmentgranula (Melanosomen) am Endoplasmatischen Retikulum der Zelle gebildet. An den Ribosomen werden Polypeptide synthetisiert, die zu enzymatischen Proteinmolekülen kondensieren (Protyrosinase). Sie bestehen zunächst aus sehr feinen Strängen, die eine Helixstruktur aufweisen und sich vernetzen. Nach und nach verdicken sie sich und lagern sich zu einer organisierten, dichten Matrix zusammen, die an eine Lipidkomponente gebunden vorliegt (Prämelanosom) (MOYER, 1961, 1963, 1966). Das Enzym Tyrosinase ist Bestandteil der Prämelanosomen und ist ausschlaggebend für die Pigmentsynthese (SILVERS, 1961). Bei der sich anschließenden Melaninsynthese wird das Melanin im Prämelanosom angehäuft (SEARLE, 1968). Die Melanineinlagerung erfolgt anfangs sehr schnell, die Geschwindigkeit nimmt jedoch ab. Eine Blockade der Tyrosinaseaktivität könnte die Ursache dafür sein. (MOYER, 1961, 1963, 1966). Über ihre Dendriten geben die Melanocyten via Exocytose diese Pigmentgranula an die umliegenden Zellen (Keratinocyten, Matrixzellen) ab. Diese erfahren dadurch eine Umstrukturierung zu Melanophoren (KRÄUSSLICH, 1994).

Die Färbung der Haare entsteht durch Einlagerung von Melaninen in das Haarmark oder die Haarrinde (WILLIS, 1984). Die Melanocyten eines Haarfollikels beginnen die Pigmentproduktion zu unterschiedlichen Zeitpunkten, so daß alle Farbschattierungen entstehen können (CLEFFMANN, 1963a, b). Ebenso kann eine intensive Melaninablagerung in einem Teil des Melanosoms stattfinden, während angrenzende Teile kaum aktiv sind (MOYER, 1961). Die Melanocyten können von der Produktion eines Pigments auf ein anderes umschalten. Die Matrixzellen enthalten dadurch verschiedene Pigmente (CLEFFMANN, 1953; SILVERS, 1979).

Die Melaninsynthese der Haut wird durch die Bestrahlung mit mittelwelligen ultravioletten Strahlen des Sonnenlichtes im Bereich von 300-320 nm angeregt. Ein Großteil dieser Strahlung wird jedoch durch das Stratum corneum der Haut abgefangen, so daß abhängig vom Pigmentierungsgrad nur 5-25 % einer Strahlung von 360 nm Wellenlänge durch die Epidermis die Melanocyten erreichen. Es wird angenommen, daß in unbestrahlten Melanocyten schwefelhaltige Gruppen vorliegen (Gluthation oder Cystein), die eine Bindung mit dem Kupferelement der Tyrosinase eingehen und diese somit hemmen. Durch die Lichteinstrahlung werden diese Gruppen oxidiert und die Bindung zum Kupfer gelöst (Fox and VEVERS, 1960). Dabei ist nur das schwarze Pigment photoprotektiv, während gelbes Pigment unter der Einwirkung von UV-Strahlung freie Radikale erzeugt und so zur Schädigung der Haut durch UV-Strahlung beitragen kann (VALVERDE et al., 1995). Zumindest im Reich der wechselwarmen Tiere konnte nachgewiesen werden, daß die häufig auftretende dunklere Pigmentierung der Dorsalseite im Vergleich zur Ventralseite nicht nur auf genetischen Ursachen basiert, sondern auch durch die Lichteinstrahlung hervorgerufen wird. Ein gleichgerichteter

Einfluß der Sonnenbestrahlung auf die Haarpigmentierung besteht jedoch nicht (Fox and VEVERS, 1960).

## **2.4 Embryologie der Pigmentbildung**

Gemeinsam mit den Nerven-, Ganglien-, Glia-, Nebennierenrinden- und Schwannschen Zellen stammen die Melanoblasten aus der Neuralleiste. Diese entsteht Ende der zweiten Entwicklungswoche des Foetus während der Herausbildung von Neuralplatte, Neuralrinne und Neuralrohr aus dem Ektoderm lateral des Neuralrohrs. In der Mitte der Trächtigkeit (12. Tag bei der Maus) wandern die Melanoblasten aus der dorsalen Gruppe der Neuralleistenzellen in das mehrschichtige Epithel des Epidermisblattes aus (SCHNORR, 1989). Dort erfahren sie eine Ausreifung von ovoid geformten über sternförmige zu Dendritenzellen. Die Pigmentsynthese beginnt im Zeitraum der Geburt und wird mitunter erst nach der Geburt abgeschlossen. Das Fleckenmuster der Hunde der Rasse Dalmatiner wird z.B. erst im Verlauf der ersten Lebenswochen ausgeprägt, die Welpen werden weiß geboren. Dies erklärt auch das Verschwinden kleiner weißer Abzeichen bei Hundewelpen mit zunehmendem Alter (LAUKNER, 1998a).

Die Melanocyten können in aktiver und inaktiver Form in den Haarfollikeln und der Haut vorliegen, beide Formen können ineinander übergehen. Sie vermehren sich durch mitotische Teilung und wandern Richtung Hautoberfläche oder des Haarschaftes, wobei sie die Fähigkeit zur Melaninsynthese verlieren und Teil der verhornenden Schicht werden. Die Pigmentierung des Haares kann sehr unterschiedlich von der umgebenden Haut sein, so daß zum Beispiel weiße Haare auf dunkler Haut gefunden werden (SEARLE, 1968).

Zusätzlich zu den Melanocyten der Epidermis, die für die Hautpigmentierung verantwortlich sind, und den Melanocyten der Haarfollikel, die die Haarfarbe ausbilden, existieren noch Melanocyten, die Chorioidea und Iris färben. Pigmentzellen sind weiterhin in den Leptomeningen, in Regionen der Dermis, in der Nebenschilddrüse, dem Thymus, den Ovarien, dem submukösen Bindegewebe des Uterus, den Hüllen des Nebenhodens, der Milz, dem Nebennierenmark und den regionalen Lymphknoten enthalten. Einzig die Melanocyten der Retina haben ihren embryologischen Ursprung in der äußeren Schicht des Augenbeckers (SILVERS, 1961). Durch ihre von den Haut- und Haarmelanocyten getrennte Entwicklungsgeschichte stehen Veränderungen der Haut- und Haarfarbe mit der Augenfarbe häufig nicht im Zusammenhang.

## **2.5 Biochemie der Pigmentbildung**

Bei den Pigmenten wird zwischen dem schwarzbraunen Eumelanin und dem rotgelben Phäomelanin unterschieden. Beide werden aus der essentiellen Aminosäure Tyrosin über die Zwischenstufen 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) und Dopachinon synthetisiert (1). Diese Schritte werden durch die Tyrosinase katalysiert. Dabei ist die erste Stufe der Umwandlung

von Tyrosin zu DOPA besonders kritisch, die weiteren Stufen laufen bei physiologischem pH-Wert spontan ab (KRÄUSSLICH, 1994; 1996). Für diesen Schritt muß die Ausgangssubstanz Tyrosin frei vorliegen, und es ist eine hohe Konzentration des Enzyms Tyrosinase erforderlich, um die Reaktion ohne lange Induktionszeit zu katalysieren. Das zuerst gebildete DOPA wirkt selbst als Katalysator (FOX and VEVERS, 1960).

Das Dopachinon kann über Glutathiondopa in Cysteinyl-dopa umgewandelt werden, das ausschließlich zur Bildung von Phäomelanin führt (2), oder es erfolgt eine Umwandlung von DOPA und Dopachinon zu DOPachrom und seinen Derivaten, aus denen dann Eumelanin synthetisiert wird (3) (ROBBINS et al., 1993; KRÄUSSLICH, 1994; LU et al., 1998).

Eine schematische Darstellung der Melaninsynthese der Säugetiere zeigt Abbildung 2.4.

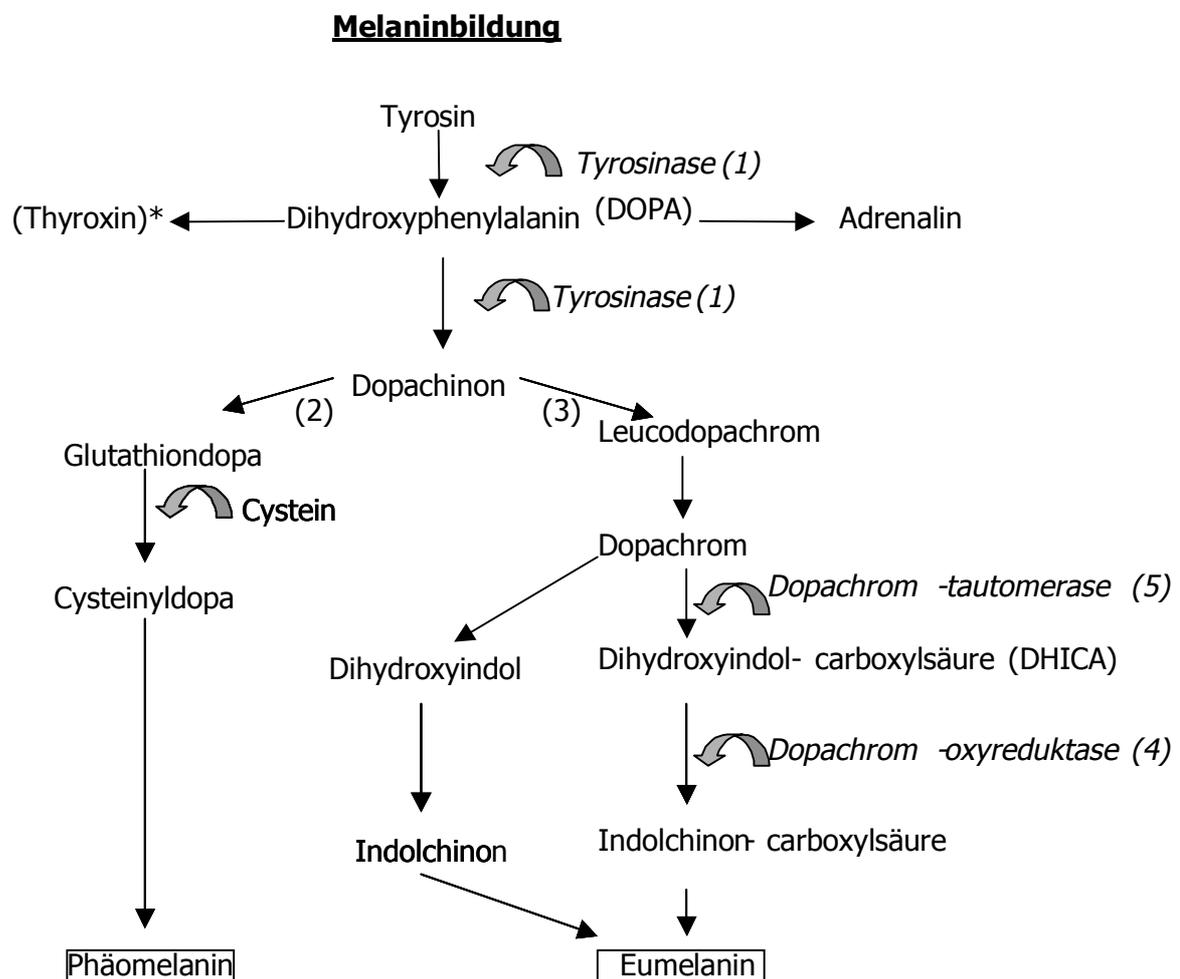


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung der Melaninsynthese; modifiziert nach KRÄUSSLICH, (1994); TAKEUCHI et al., (1995); LAUKNER \*, (1998a); KOBAYASHI et al., (1998)

Zwei weitere Proteine, das Tyrosinase-related-protein 1 und 2 (TYRP-1 / TYRP-2), spielen eine wichtige Rolle für die Melanogenese. Das TYRP-1 katalysiert eine Oxydasereaktion (4),

die bei der Synthese anfallendes Hydrogenperoxid umwandelt. Es greift entscheidend in die Eumelaninsynthese, jedoch kaum in die Phäomelaninsynthese, ein. Bei dem TYRP-2 handelt es sich um die Dopachrom-Tautomerase der Eumelaninsynthese (5) (SPONENBERG, 1997a).

Das Eumelanin ist ein unlösliches Indol-Chinon-Polymer, das an ein Protein gebunden vorliegt und gegen Chemikalien äußerst widerstandsfähig ist (CLEFFMANN, 1953; SEARLE, 1968; SILVERS, 1979). Dadurch sind dunkle Haare auch gegen mechanische Einwirkungen widerstandsfähiger als helle Haare. In fossilen Funden ließ sich das Melanin der Tinte von Tintenfischen noch nach 150 Millionen Jahre nachweisen (FOX and VEVERS, 1960). Eumelanin kann von allen Melanocyten gebildet werden, und die Eumelanosomen zeichnen sich durch eine starke Heterogenität der Färbung, Form und Größe aus.

Das Phäomelanin ist dagegen in alkalischen Lösungen löslich. Es kann nur von den Melanocyten der Haarwurzel und menschlicher Haut synthetisiert werden (MOYER, 1966; VALVERDE et al., 1995). Phäomelanosomen bilden eine gleichbleibende Form, Größe und Färbung aus. Ihre Matrix zeigt eine homogene unorganisierte Struktur (SILVERS, 1979).

Obwohl der Umschaltmechanismus zwischen der Synthese der beiden Pigmente nicht genau geklärt ist, wird angenommen, daß ein hoher Tyrosinasespiegel zur Eumelanin- und ein niedriger Tyrosinasespiegel zur Phäomelaninproduktion führt (ROBBINS et al., 1993; LU et al., 1998). Die Verfügbarkeit von Cystein könnte ebenfalls eine Rolle spielen (STURM, et al., 1998). Kupferbindende Tyrosinasehemmer (z.B. Phenylthiourea) und der kompetitive Hemmstoff Phenylalanin nehmen ebenfalls Einfluß auf die Eumelaninproduktion (SEARLE, 1968).

Die Koordination der biochemischen Prozesse, die letztendlich zur Melaninsynthese führen, erfolgt über eine Hormon-Rezeptor-Wechselwirkung. Die Melaninsynthese wird durch die Einwirkung des  $\alpha$ -Melanocyten-stimulierenden-Hormons ( $\alpha$ -MSH) ausgelöst. Es handelt sich dabei um ein Tridecapeptid, das durch die gewebespezifische Spaltung des Vorläuferproteins Proopiomelanocortin (POMC) entsteht. Die Peptidhormone Corticotropin (ACTH), Lipotropin, Endorphin und  $\beta$ - und  $\gamma$ -MSH entstehen aus der selben Vorstufe (Abbildung 2.5).

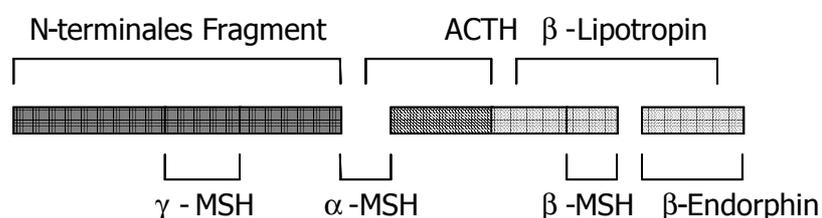


Abbildung 2.5: Struktur des Proopiomelanocortin-Vorläufers mit proteolytischen Schnittstellen und Peptiden, nach CONE et al., 1996

Das  $\alpha$ -MSH wird von der Hirnanhangsdrüse, Keratinocyten und Melanocyten (CHAKRABORTY et al., 1999) sezerniert und ist ein Hormon mit "second-messenger" Funktion. Das bedeutet, daß das  $\alpha$ -MSH an einen in der Zellmembran der Zielzelle befindlichen Rezeptor bindet. Vermittelt durch ein guanylnucleotidbindendes Protein (G-Protein) erfolgt ein Anstieg des intrazellulären cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) - Spiegels. Durch den erhöhten cAMP - Spiegel im Cytoplasma wird eine Protein-Kinase aktiviert, die ihrerseits die Aktivität ihrer Zielproteine, in diesem Fall der Tyrosinase (CONE et al., 1996), verändert (Abbildung 2.6). Auf diese Weise muß das Hormon nicht in die Zelle eindringen, und die Bildung eines einzelnen Hormon-Rezeptor-Komplexes führt zur Aktivierung zahlreicher Zielmoleküle (STRYER, 1991). Das  $\alpha$ -MSH induziert auf diesem Weg einen zwei- bis fünffachen Anstieg der Transkription des Tyrosinasegens und einen fünf- bis fünfzigfachen Anstieg der Tyrosinaseaktivität (ROBBINS, et al. 1993).

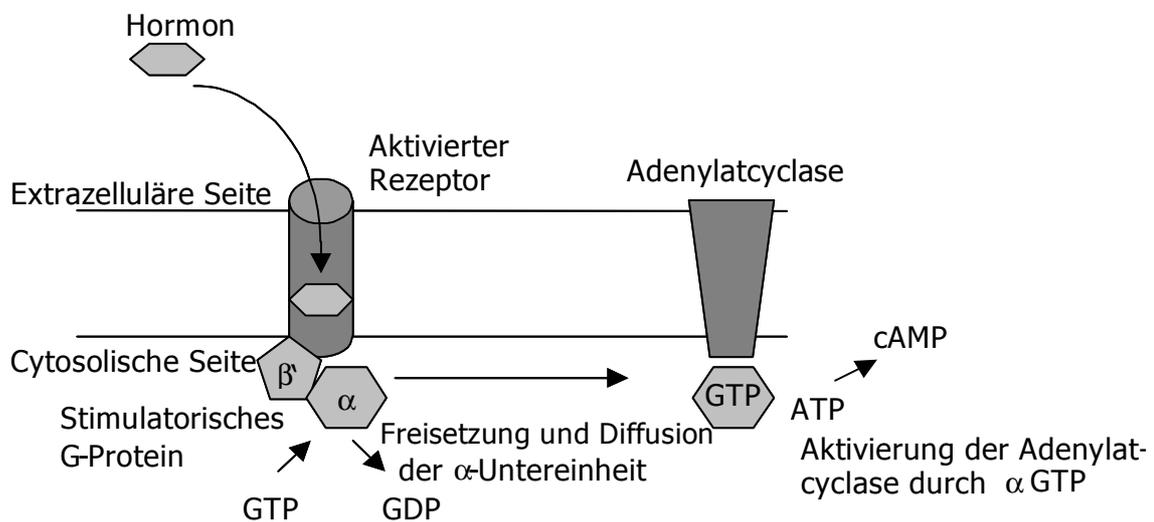


Abbildung 2.6: Aktivierung der Adenylatcyclase durch Bindung eines Hormons an seinen spezifischen Rezeptor vermittelt durch G-Protein, nach Stryer, 1991

Neben dem  $\alpha$ -MSH bedienen sich noch andere Hormone dieses Mechanismus, wie zum Beispiel Adrenalin, Corticotropin und follikelstimulierendes Hormon.

Die Funktion der Proopiomelanocortinderivate (Melanocortine) ist nicht auf die Melanogenese beschränkt, sondern beinhaltet Formveränderungen der Melanocyten, Interaktionen zwischen Melanocyten und extrazellulärer Matrix, die Migration und Positionierung der Melanocyten in der Epidermis sowie den Melanosomentransport. Das  $\alpha$ -MSH könnte eine Rolle in der Dendritenbildung und dem Melanosomentransport durch Actinfaseranregung spielen (SCOTT et al., 1997).

Durch direkte Effekte auf T-Zellen, B-Zellen, Monocyten und Mastzellen greift  $\alpha$ -MSH in Entzündungsreaktionen ein. Ein erhöhter  $\alpha$ -MSH- oder ACTH-Spiegel wurde bei Arthritis, HIV- und Parasiteninfektionen beobachtet (ADACHI et al., 1999).

Melanocortine und ihre Rezeptoren beeinflussen außerdem Lernvorgänge, Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung, Analgesie, Thermoregulation sowie die Hypothalamus-Nebennieren-Achse und die kardiovaskuläre Homöostase und wirken neurotroph, antipyretisch und lipolytisch. Melanocortine in Hodengewebe nehmen wahrscheinlich eine Funktion als parakrine oder autokrine Wachstumsfaktoren zum Erhalt der Zellfunktion und -differenzierung sowie der Spermatogenese wahr (VANETTI et al., 1994; CONE et al., 1996; CHHAJLANI et al., 1996).

Der Rezeptor des  $\alpha$ -MSH befindet sich in der Zellmembran und besitzt eine Struktur mit sieben transmembranen Helices (Abbildung 2.7). Die transmembranen Regionen TM1, TM2, TM3, TM6 und TM7 bilden wahrscheinlich die Hauptbindungsstellen des Rezeptors, extrazelluläre Schleifen sind in der Ausbildung der Struktur involviert, während vor allem die intrazellulären Schleifen IS2 und IS3 für den cAMP Anstieg verantwortlich sind.

Durch die Zugehörigkeit des MSH zur Familie der Proopiomelanocortinderivate, wird der MSH Rezeptor auch als Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R) bezeichnet. Zu der Familie gehören weiterhin der Adrenocorticotropes-Hormon-Rezeptor (ACTHR oder MC2R) der Nebennierenrinde sowie die Melanocortin-Rezeptoren 3, 4 und 5, die vor allem in Gehirn, zum Teil aber auch in vielen anderen Organen, exprimiert werden (Tabelle 2.1) (CONE et al., 1996; CHHAJLANI et al., 1996). Der MC1R wurde in menschlichem Hoden- und Gelbkörpergewebe (THÖRNWALL et al., 1997) und in Rinderhodengewebe nachgewiesen (VANETTI et al., 1994). Der Nachweis von MC1R im Nucleus von Trophoblasten könnte ein Hinweis darauf sein, daß er in das Wachstums- und Differenzierungsgeschehen eingebunden ist (THÖRNWALL et al., 1997). Der MC2R ist spezifisch für ACTH, während der MC1R sowohl ACTH als auch  $\alpha$ -MSH binden kann. Die anderen MC-Rezeptoren sind weniger selektiv (CONE et al., 1996).

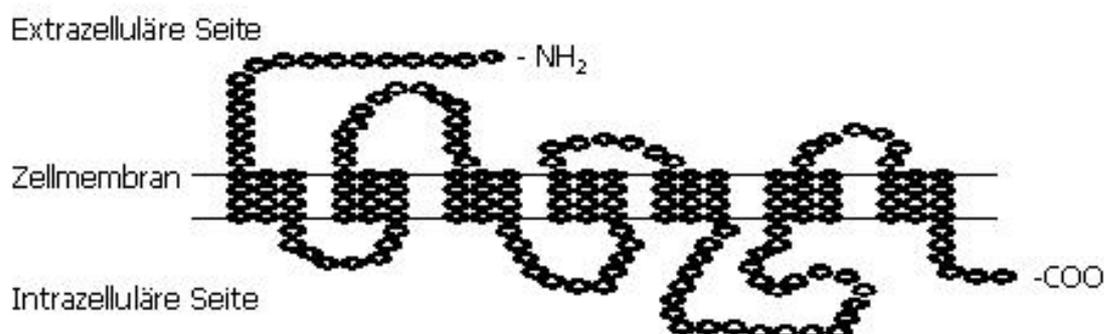


Abbildung 2.7: Schematische Darstellung des MC1R, modifiziert nach STRYER, 1991 und LU et al., 1998.

Tabelle 2.1: Gewebsspezifische Verteilung der Melanocortin Rezeptoren nach MOUSSA, 1998 und MOUSSA and CLAYCOMBE, 1999

Rezeptor	Natürlicher Ligand	Gewebsexpression	Funktion
MC1R	MSH, ACTH	Melanocyten, Milz; Makrophagen, Fettgewebe, Hirnanhangsdrüse, Lunge	Pigmentierung, Immunität, Fettstoffwechsel?
MC2R	ACTH	Nebennieren, Fettgewebe	Steroidgenese, Lipolyse
MC3R	MSH, ACTH	Gehirn, Plazenta, Pancreas, Gastrointestinalregion	Freßverhalten, zu untersuchen: Thermogenese, Leptinregulation, Fötalentwicklung
MC4R	MSH, ACTH	Gehirn, Muskel	Freßverhalten, zu untersuchen: Thermogenese, Leptinregulation
MC5R	MSH, ACTH	ubiquitär	Thermogenese, Immunmodulation, Sexualverhalten, Lipidstoffwechsel?

## 2.6 Einflußfaktoren der Ausprägung der Fellfarbe

Neben der Art des gebildeten Pigments nehmen auch die Haarstruktur, die Morphologie der Pigmentgranula, die Form der Melanocyten, die Migration und Reifung der Pigmentzellen, Hormone, benachbarte Zellen und Umwelteinflüsse Einfluß auf die Ausprägung der Fellfarbe. Am umfassendsten wurden diese Komponenten bei der der Labormaus untersucht.

### 2.6.1 Haarstruktur

Die Fellfarbe wird indirekt auch durch die Haarstruktur beeinflusst. Durch einen veränderten Haaraufbau kann das Eintreten oder die Verteilung der Pigmentgranula vermindert oder vollständig verhindert werden. Es entsteht ein vermehrter Lufteinschluß, der einen weißen Farbeindruck erzeugt und so zur Aufhellung der betroffenen Regionen führt (Laukner, 1998a). Ein Allel des Mo-Locus der Maus führt zu einer Streifenbildung durch eine strukturelle Veränderung der Haare in hellen Arealen des Haarkleides (GRÜNEBERG, 1952). Ein größerer Durchmesser des Haares läßt dieses dunkler erscheinen, da die reflektierende Oberfläche sich verkleinert. Haare mit stark ausgeprägter Medulla erscheinen dagegen heller, da der undurchsichtige Kern die Reflektionsfläche vergrößert (SCHLEGER, 1962). CLEFFMANN (1953) konnte anhand von Wildkaninchen und Mäusen darstellen, daß eine starke Hautdicke die Phäomelaninbildung verringert und daß ab einer bestimmten Wachstumsgeschwindigkeit die Melanocyten Phäo- statt Eumelanin synthetisieren. Durch eine schnellere Teilung der Matrixzellen werden keine Pigmente in die Haarrinde eingelagert. Die Haarlänge spielt ebenfalls eine Rolle bei der Farbentstehung, da langes Haar das Licht anders reflektiert als kurzes, so daß häufig Farbunterschiede zwischen dem Winter- und dem Sommerfell eines Tieres entstehen (SCHLEGER, 1962; WILLIS, 1984).

### 2.6.2 Pigmentgranula

Die Einlagerung von Pigmentgranula in die Matrixzellen und die Rinde der Haare ist ausschlaggebend für die Farbentstehung. Anzahl, Größe, Form, Farbe und die Bildung von Clustern der Melaninkörnchen werden von den Melanocyten, von den umgebenden Zellen und beider Entwicklungsgeschichte bestimmt (MOYER, 1963). Die Form, der Verklumpungsgrad und die Pigmentmenge werden unabhängig voneinander determiniert, während die Farbe und die Variation der Granulagröße miteinander verbunden sind. So sind Phäomelaningranula rund und kleiner als die oval geformten Eumelaningranula (SILVERS, 1961).

Wenn der Zeitpunkt des Beginns der Pigmentgranulasynthese verspätet ist, kann die letztendliche **Anzahl** an Melaninkörnchen verringert sein. Im Fall der "Rote -Augen -Maus" (ru/ru) beginnt die Synthese der Pigmentgranula des Retinaepithels erst mit der Geburt. Die Form der Melaningranula ist unverändert, sie sind jedoch kleiner und in geringerer Anzahl vorhanden, als beim Wildtyp (MOYER, 1961; 1963; 1966).

Die **Größe** der Granula der Matrixzellen variiert bei der Maus zwischen 1,44  $\mu\text{m}$  bis zu 0,61  $\mu\text{m}$ .

Es sind die **Formen** länglich oval, oval, rund, unregelmäßig und gezackt beobachtet worden.

Die Einlagerung von Eu- oder Phäomelanin führt zu unterschiedlichen Farbeffekten. Durch die Anhäufung von Pigmentgranula in **Cluster** wird der Farbeindruck intensiviert (SEARLE, 1968).

Variationen der **Proteinstruktur**, die den Pigmentgranula zugrunde liegt, können eine Formänderung der Granula bewirken. Dies wurde von MOYER (1963) für das Gen p (rosa Augen, Aufhellung) der Maus nachgewiesen, das zu einer unregelmäßigen gezackten Form und einer Verkleinerung der Pigmentgranula führt. Sie bilden weiterhin **Verklumpungen**, so daß durch die Gesamtwirkung eine Aufhellung des Haarkleides sowie eine Depigmentierung der Retina zustande kommt.

### 2.6.3 Melanocytenform

Es wird bei den Melanocyten zwischen der nucleofugalen und nucleopetalen Form unterschieden. Die **nucleofugale** Form ist die Form des normal arbeitenden Melanocyten. Er ist mit vielen dendritischen Fortsätzen ausgestattet. Sowohl in den dendritischen Fortsätzen, als auch in der Zellkernregion befinden sich zahlreiche Pigmentgranula. Im Unterschied dazu zeigt der **nucleopetale** Melanocytentyp weniger und feinere Zytoplasmafortsätze und seine Melaningranula sind hauptsächlich um den Kern konzentriert. Dieser Zelltyp wird bei Mäusen mit den Allelen d (dilute) für Aufhellung und In (leaden) für Ergrauen gefunden. Er führt zu einer Abgabe zusammengelagerter Pigmente, die nicht mehr gleichmäßig verteilt werden können. So entsteht eine Aufhellung des Haarkleides, die Anzahl synthetisierter Pigmentgra-

nula ist unbeeinflusst (SEARLE, 1968). Dieser Effekt wird durch kompaktes umliegendes Gewebe zusätzlich unterstützt (SILVERS, 1961).

#### **2.6.4 Migration und Reifung der Pigmentzelle**

Eine Reduktion der Ursprungszellen der Melanocyten in der Neuralleiste kann dazu führen, daß sie in geringerer Anzahl oder in veränderter Form oder Funktion produziert werden (SEARLE, 1968). Weiterhin kann eine Störung der Differenzierung der Neuralleistenzellen zu Melanoblasten, eine Beeinflussung der Migration oder Vermehrung der Melanoblasten oder ein Zellmilieu, das das Überleben des Melanoblasten beeinträchtigt zu einer mangelhaften Besiedlung von Fellarealen mit Melanocyten führen. Daraus resultiert die Bildung von Fleckenmustern. Im Gegensatz zum Albino liegen in den weißen Arealen keine Melanocyten vor (SILVERS, 1961).

Die Melanoblasten-Migration läuft zeitlich und lokal festgelegt ab, es existieren sogenannte Pigmentationszentren (WIESCH, 1929; WILLIS, 1984). Sie unterliegen einer dorsalen Trennung, so daß für beide Körperhälften eine autonome Migration und Proliferation erfolgt (WOOLF, 1993). Durch die Erzeugung von Chimären der Maus wurde nachgewiesen, daß nur wenige primordiale Melanoblasten die Ausgangszellen für klonal gebildete Melanocyten sind (MINTZ, 1967). SCHAIBLE (1963) beschreibt zwei mediale und sechs bilaterale Zentren bei der Maus, während beim Hund zwei Zentren an Kopf und Rutenansatz sowie mehrere später konfluierende Rumpfplatten existieren (LAUKNER, 1998a). In beiden Fällen werden die Körperextremitäten, wie Schwanzspitze, Füße, Schnauzenende, Stirn, Bauch und Vorderbrust, als letztes pigmentiert und sind damit prädisponiert für eine weiße Musterung. Obwohl sich die Primordial-Melanoblasten beider Körperhälften unter den gleichen genetischen und intrauterinen Bedingungen entwickeln, entstehen durch zufällige Effekte asymmetrische Musterungen (WOOLF, 1993). Nach WILLIS (1984) scheint die Farbe der Flecken ihre Größe zu beeinflussen, so daß schwarze Flecken größer sind als helle. Beim Fleckenmuster der Hunderrasse Dalmatiner wird davon ausgegangen, daß die Pigmentzellmigration zunächst über den ganzen Körper erfolgt, die Zellen aber in den weißen Regionen nicht überleben (CATTANACH, 1999).

Der Phänotyp weiß mit schwarzem Kopf der Ratte entsteht durch eine 1-2 tägige Verzögerung der Melanoblastenmigration, so daß die Pigmentzellen im Rumpfbereich die Epidermis nicht erreichen können, da durch den Hautdifferenzierungsprozeß das Bindegewebe eine zu hohe Dichte erlangt hat (SEARLE, 1968). Dagegen wird beim weißen Rumpfstreifen des bt (Gürtel) Mutanten der Maus das Eintreten der Melanoblasten in die Haarfollikel verhindert beziehungsweise die Ausreifung in der Umgebung des Follikels gestört (MAYER and MALTBY, 1964).

### 2.6.5 Hormone

Verschiedene Hormone sind Auslöser von Farbveränderungen. Aufgrund männlicher Sexualhormone färbt sich das Gefieder von Hähnen rebhuhnfarbiger Rassen schwarz (KRÄUSSLICH, 1994). Beim Morbus Addison, einer Nebennierenrindeninsuffizienz, entsteht durch Hormonimbilanzen ein  $\alpha$ -MSH Anstieg, der eine Verdunklung der Haut beim Menschen auslöst. Durch Östrogengabe an ovarioektomierte Meerschweinchen konnte eine Stimulation der Melanogenese ausgelöst werden.

Der Hausspatz zeigt in der Brutsaison eine Schwarzfärbung des Schnabels, anschließend wird der Schnabel hellbraun. Die Umfärbung wird durch die männlichen Hormone Testosteron und Androsteron kontrolliert. Männliche Tiere der Schwarzkopfmöwe verlieren nach der Kastration die typische Ausprägung des schwarzen Kopfes. Fasanenmännchen zeigen nach der Injektion von Östron eine dem weiblichen Tier ähnliche Streifung des Gefieders. Thyroidektomierte Leghorn Hühner produzieren nur Phäomelanin, während ein Hyperthyroidismus den Schwarzanteil des Gefieders erhöht (FOX and VEVERS, 1960).

Eine Aufhellung der Fellfarbe laktierender Kühe gegenüber nicht laktierender Tiere führt SCHLEGER (1962) auf eine Hemmung des Haarwachstums und auf die Ausschüttung adrenocorticotroper Hormone zurück, die eine hemmende Wirkung auf die Melaninbildung und das  $\alpha$ -MSH ausüben.

Das Hirnanhangsdrüsenhormon Melatonin reduziert die Melaninmenge in Melanomen beim Nager und in der Haut von Fröschen durch Aggregation der Melaningranula in den Pigmentzellen (FOX and VEVERS, 1960).

### 2.6.6 Benachbarte Zellen

Der Farblocus Agouti ist ein Beispiel für die Beeinflussung der Pigmentzellen durch ihre Lokalisation und das umgebende Zellmilieu. Er kontrolliert regional die Verteilung schwarzer und gelber Pigmente. Auf diese Weise entstehen sowohl die helle und dunkle Bänderung einzelner Haare der Wildfärbung vieler Tierarten als auch die Verteilung über den ganzen Körper, wie zum Beispiel bei der Sattelausprägung des Deutschen Schäferhundes (NICHOLAS, 1987).

SILVERS (1961) zeigte in Transplantationsexperimenten, daß die Art des gebildeten Pigments von der Körperregion abhängig ist, in der sich der Melanocyt befindet.

### 2.6.7 Umwelteinflüsse

Einflüsse aus der Umwelt manifestieren sich in unterschiedlicher Melanocytenaktivität, die zu bleibenden oder periodischen Farbveränderungen führt. Die Veränderung der Fellfarbe bei der Himalaya- bzw. Siamfärbung der Nagetiere und Katzen ist temperaturabhängig. Temperatur und Lichtintensität spielen eine Rolle bei der jahreszeitlichen Fellfärbung vieler Wildtiere

(KRÄUSSLICH, 1994). Ein Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf die Gefiederfärbung von Tauben konnte nachgewiesen werden (FOX and VEVERS, 1960).

Durch Entzug von Vitamin D bei der Fütterung von Geflügel wurde eine reversible schwarze Pigmentierung des Gefieders erzeugt. Die pflanzliche Substanz 8-Methoxypsoralen soll in einigen Fällen die Melanogenese unter Einwirkung von ultravioletten Strahlen stimulieren.

Ein Melaninverlust kann weiterhin durch die Zerstörung von Melanocyten durch mechanische Einwirkungen oder durch Röntgenstrahlung erfolgen (FOX and VEVERS, 1960). Der kosmetische Effekt chemischer Komponenten (Arbutin oder Hydroquinon) zur Hemmung von Melanocytenproliferation und -lebensdauer wird zur Hautaufhellung bei Menschen mit pathologischer Hyperpigmentierung genutzt (VIRADOR et al., 1999).

### **2.7 Vererbung der Fellfarben**

Der Vererbungsmodus der Fellfarben wurde mit Hilfe von Kreuzungsexperimenten untersucht und die Färbungen bestimmten Genorten zugeordnet. Die umfangreichsten Experimente wurde bei der Labormaus durchgeführt, die das Modell für andere Tierarten darstellte.

Auf der Basis von gleichen mutanten Allelen mit gleichen Dominanzbeziehungen zueinander und gleichem funktionellen Ausgangspunkt sowie ähnlichen phänotypischen Auswirkungen in mehreren Tierarten entwarf SEARLE (1968) die artenübergreifenden Allelserien.

In den tierartspezifischen Allelserien werden dagegen Allele und Genorte eingeordnet, die sich nur bei einer oder wenigen Tierarten finden lassen.

Dabei müssen diese Zuordnungen als vorläufig betrachtet werden, da der genaue biochemische und molekulargenetische Hintergrund nicht zur Verfügung stand. Die unterschiedlichen Bezeichnungen der Phänotypen nicht nur zwischen, sondern selbst innerhalb der Tierarten, sowie modifizierende Gene und Umwelteffekte, die dazu führen, daß dem gleichen Phänotyp unterschiedliche Genotypen zugrunde liegen können, haben die Nomenklatur erschwert (KRÄUSSLICH, 1994). Sowohl die artenübergreifende als auch die artenspezifische Nomenklatur sind mangels experimenteller Möglichkeiten relativ willkürlich verwendet worden und bedürfen unter Berücksichtigung molekulargenetischer Erkenntnisse eventuell einer Neuordnung. Dennoch wird im Folgenden auf die artenübergreifende und die artspezifischen Allelserien bei den Nutztierarten und der Labormaus näher eingegangen, um Homologien zwischen den Tierarten sowie mögliche Kandidatengene zur späteren Betrachtung beim Schwein aufzuzeigen.

### **2.7.1 Tierartübergreifende Farballelserien (SEARLE, 1968)**

Die tierartübergreifenden Allelserien bezeichnen Genorte und deren Allele, die in ähnlichen Dominanzbeziehungen zueinander und ähnlicher phänotypischer Auswirkung bei mehreren Tierarten gefunden wurden.

#### **2.7.1.1 Agouti-Locus (A)**

Der Locus wurde nach einem südamerikanischen Nagetier benannt, das die typische Ausprägung der Wildfarbe zeigt. Der Phänotyp ist charakterisiert durch die Einlagerung von Phäomelanin-Pigmentgranula in der Mitte oder auch am Ende des Haares. Dadurch entsteht eine gelbe Bänderung der Einzelhaare, das restliche Haar enthält das schwarzbraune Eumelanin-pigment (CLEFFMANN, 1953). Diese Musterung zeigt, daß ein Umschalten von Eumelanin- zu Phäomelaninproduktion in einem einzelnen Haar möglich ist. Der Übergang findet innerhalb von drei bis vier Markzellen statt.

In Mutationen dieses Locus geht die gelbe Bande entweder verloren (non-agouti) oder dehnt sich aus (yellow oder agouti). Weiterhin beeinflusst der Agouti-Locus nicht nur die Pigmentverteilung des Einzelhaares, sondern auch die Verteilung über den ganzen Körper. Dabei wird die Ventralseite des Körpers für die Phäomelaninbildung bevorzugt. Allele dieses Locus werden mit dem Symbol A abgekürzt, wobei das dominante Allel A die gelbe und das rezessive Allel a die schwarze Haarfarbe codiert (MOYER, 1966).

#### **2.7.1.2 Braun-Locus (B)**

Dieser Locus beeinflusst die Proteinmatrix der Melaningranula. Das dominante Allel B führt zu einer schwarzen Pigmentierung mit dichter, homogener Struktur und ist mit einer ovoiden Form der Pigmentgranula verbunden. Das rezessive Allel b bewirkt eine braune Farbausprägung und eine ellipsoide Form der Pigmentgranula, das Pigment ist aufgelockert (MOYER, 1966)

#### **2.7.1.3 Albino-Locus (C)**

Zur Albino-Serie gehören neben dem tatsächlich als "albino" bezeichneten weißen Phänotyp mit roten Augen eine Reihe von Allelen, die eine stufenweise Aufhellung von Haut, Haaren und Augen kontrolliert. Ausgehend von einer vollständigen Pigmentierung, wie sie im Wildtyp (C) vorliegt, wird zunächst das Phäomelanin, dann das Eumelanin reduziert. Als Produkt des Locus gilt das Enzym Tyrosinase. Mutationen dieses Locus führen zu einem Tyrosinase-mangel, so daß Melanocyten ausgebildet werden, in denen jedoch keine Pigmentsynthese stattfindet (NICHOLAS, 1991). Andere Mutationen erzeugen weniger effiziente Formen des

Enzyms, die in weniger oder unausgereiften Pigmentgranula resultieren (MOYER, 1960). In dem als Chinchilla bezeichneten Farbschlag vieler Nagetiere ist das Phäomelanin vollständig reduziert, das Eumelanin ist jedoch nicht betroffen. Für den als Himalaya oder Siamese bezeichneten Farbtyp (GREEN, 1961) mit weißem Fell und dunklen Akren, wie er bei Nagetieren, dem Nerz und der Katze bekannt ist, wird von einer temperatur-sensitiven Enzymform ausgegangen (NICHOLAS, 1991). Ein nicht funktionsfähiges Enzym führt zum vollständigen Albinismus. Diese Mutation ist bei Primaten, Huftieren und Nagetieren weit verbreitet, spielte in der Evolution jedoch eine nachteilige Rolle, da die fehlende Tarnung und das mit dem Albinismus einhergehende eingeschränkte Sehvermögen einen Selektionsnachteil darstellen (BARTELS und WEGNER, 1998).

### **2.7.1.4 Aufhellung (dilution D)**

Die rezessiven Allele dieses Locus nehmen ebenfalls Einfluß auf die Färbungsintensität von Haaren und Augen. Die Anzahl Pigmentgranula ist nicht vermindert, die Granula verklumpen jedoch miteinander und erzeugen auf diese Weise eine Aufhellung der Farbe. Durch die Konzentration in unregelmäßigen Gruppierungen wird die Lichtabsorption vermindert und schwarzes Fell erscheint grau (GRÜNEBERG, 1952). Zusätzlich erzeugen sie Melanocyten der nucleopetalen Form, und die synthetisierten Melaningranula sind verkleinert, was den Aufhellungseffekt unterstützt.

### **2.7.1.5 Ausbreitung (extension E)**

Die Allele des Extension-Locus vermehren oder vermindern die Menge an Eumelanin mit einem gleichzeitig entgegengesetzten Effekt auf die Phäomelaninmenge in den Haaren. Tiere, die das dominante Allel  $E^D$  tragen, sind einheitlich dunkel gefärbt, unabhängig von den Allelen auf dem Agouti-Locus. Das rezessive Allel  $e$  führt zur vollständigen Ausbreitung des Phäomelanins und damit zur rotgelben Färbung des Fells. Zwischen diesen beiden Extremen existieren mehrere Allele, die den Einfluß des Agouti Gens zulassen und die Grundlage für die Ausbildung eines Musters, wie zum Beispiel eines Streifenmusters oder Fleckenbildung bilden. Oft ist eine deutliche Unterscheidung zwischen Effekten des E- und des A-Locus erschwert, da sie die gleiche phänotypische Veränderung bewirken.

### **2.7.1.6 Rosa-Augen Serie (pink eye P)**

Durch die Allele dieses Locus wird die Eumelaninmenge der Haare und der Augen reduziert. Ursächlich ist eine Veränderung der Anzahl, Form und Größe der Eumelaningranula. Die Fasern der Proteinmatrix dieser Granula sind nicht parallel angeordnet und bilden so eine weniger dichte Struktur (MOYER, 1966). Bei der Maus wurden kleine, unregelmäßig geformte

Eumelanin granula gefunden, deren Filamente abnormal angeordnet sind und die Verklumpungen bilden (Silvers, 1961). Bei den Phäomelanin granula ist lediglich die Anzahl vermindert. In der Retina werden keinerlei Pigmente synthetisiert.

Tabelle 2.2 gibt eine Übersicht über die artenübergreifenden Allelserien und ihre gängigsten Allele sowie deren phänotypische Auswirkung.

Tabelle 2.2: Übersicht über die artenübergreifenden Farbgene, Beispiele für ihre Allele und deren phänotypische Auswirkung, modifiziert nach KRÄUSSLICH (1994)

<b>Serie</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Beispiele für Allele</b>	<b>Phänotypische Auswirkung der Allele</b>
A-Serie	Wildfarben-Serie (agouti)	A <sup>+</sup>	Wildfarbe, Bauch grau (agouti)
		a <sup>t</sup>	Rücken schwarz, Bauch gelb (black and tan)
		a	schwarz (non agouti)
B-Serie	Braunserie	B <sup>+</sup>	schwarz
		b	braun
C-Serie	Albino-Serie	C	vollständige Farbbildung
		c	albino
D-Serie	Farbverdünnungsserie	D <sup>+</sup>	vollständige Farbbildung
		d	verdünnt, aufgehellt
E-Serie	Verbreitungsserie	E <sup>+</sup>	normale Verteilung Eumelanin
		e	gelb, Phäomelaninbildung
P-Serie	Rosa-Augen-Serie	P <sup>+</sup>	vollständige Augenfarbe
		p <sup>r</sup>	Augenfarbe zwischen rosa und schwarz
		p	rosa Augen, Fellfarbe verdünnt

<sup>+</sup> bezeichnet das Wildallel

Die tierartspezifischen Allelserien enthalten neben den artenübergreifenden Allelen vor allem einzelne Allele dieser Serien sowie zusätzliche Genorte, deren Zuordnung zu einem Phänotyp nur bei dieser einen Tierart erfolgt ist.

## 2.7.2 Tierartspezifische Farballelserien

### 2.7.2.1 Farballelserien der Hausmaus (*Mus musculus*)

Die Maus stellt das am besten untersuchte Modelltier für die Untersuchung der Farbvererbung dar. Bereits im 18. Jahrhundert züchteten Liebhaber in Japan eine Reihe farbmutierter Mäuse, wie Albino, Schecken oder aufgehellte Farbschläge (KOIDE et al., 1998). Bis heute wurden 50 Loci beschrieben, die die Ausprägung der Fellfarbe der Maus beeinflussen (SILVERS, 1979) Allein auf dem A-Locus der Maus sind mehr als 100 Mutationen bekannt, die teilweise durch künstliche Mutagene ausgelöst wurden (KRÄUSSLICH, 1996).

#### **Agouti Serie (A)**

Das dominante Allel **A<sup>y</sup>** (yellow) ist bereits seit dem 18. Jahrhundert bekannt (WOLFF et al., 1999) und erzeugt eine vollständig gelbe Fellfärbung. Die Phänotypen der Allele **A<sup>vy</sup>** (viable yellow) und **A<sup>iy</sup>** (intermediate yellow) sind zunächst von **A<sup>y</sup>** kaum zu unterscheiden. Erst mit dem Haarwechsel kommt es zur Eumelanineinlagerung. (SEARLE, 1968; SILVERS, 1979). **A<sup>w</sup>** (light bellied agouti) Mäuse zeigen am Körper das typische Agouti-Muster. Der Bauch ist abhängig von modifizierenden Faktoren (FALCONER, 1947) cremefarben bis weiß gefärbt. **A<sup>i</sup>** (intermediate agouti) und **A** unterscheiden sich davon nur durch eine dunkle Rückenlinie bzw. einen agouti gefärbten Bauch (SILVERS, 1979).

Durch die Einwirkung des Suppressor Allels **A<sup>s</sup>** werden gelbe Haare durch schwarze ersetzt und die gelbe Bänderung von agouti gefärbten Haaren geschmälert. (SEARLE, 1968).

Die rezessiven Allele **a<sup>td</sup>** (tanoid), **a<sup>t</sup>** (black and tan), **a<sup>x</sup>** (lethal non-agouti), **a** (non-agouti) und **a<sup>e</sup>** (extreme non-agouti) lösen eine zunehmende Dunkel- bis Schwarzfärbung zuerst der Rücken-, dann der Bauchpartie aus (SEARLE, 1968; MILLER et al., 1994).

Da von Rekombinationen zwischen **a<sup>x</sup>** und **A<sup>y</sup>**, **a** und **A<sup>y</sup>**, **A<sup>s</sup>** und **a<sup>t</sup>** und **A<sup>s</sup>** und **A<sup>w</sup>** berichtet wird (SEARLE, 1968), müssen diese wohl eher als Haplotypen bezeichnet werden, so daß der Agouti Locus einen komplexen Locus mit mehreren Mutationsstellen darstellt.

#### **Braun Serie (B)**

Das Aufhellungsallel **B<sup>lt</sup>** bewirkt eine Depigmentierung des Haarschafts. Die Melanocyten in den Haarfollikeln sterben im späteren Stadium des Haarwachstums aufgrund einer Ansammlung toxischer Metaboliten ab (JACKSON, 1991; SPONENBERG, 1997a). Zusätzlich kommt es zum Verklumpen der Melaningranula (SEARLE, 1968).

Das rezessive Allel **b** für braun beeinflusst nur die Eumelaninsynthese, die Phäomelaninbildung bleibt unverändert. Die Anzahl der Pigmentgranula ist unverändert, die braunen Pigmentgranula sind jedoch kleiner als schwarze (SEARLE, 1968). **B** ist das Wildtypallel des Braun-Locus und läßt eine Schwarzfärbung zu.

### **Albino Serie (C)**

Das Allel **C** stellt das Wildtypallel des Albino-Locus dar. Es erlaubt die vollständige Ausprägung von Phäomelanin, Eumelanin und der Augenfarbe.

Das Chinchilla - Allel **c<sup>ch</sup>** verwandelt schwarze Fellfarbe in dunkles Grau und Phäomelanin zu cremefarben. Die Eumelanosomen zeigen eine veränderte Größe und Form, während die Phäomelanin granula in ihrer Anzahl stark reduziert sind (GRÜNEBERG, 1952; SEARLE, 1968).

Bei der Fellfarbe von Tieren, die homozygot **c<sup>e</sup>** tragen wird das gelbe Pigment vollständig unterdrückt, das schwarze Pigment ist stark verdünnt. Die Augen adulter Tiere sind pigmentiert. Durch die Gene "platino (pl)" und "underwhite (uw)" kann der Effekt des Allels **c<sup>e</sup>** imitiert werden. (SEARLE, 1968).

Das Himalaya-Allel **c<sup>h</sup>** führt bei Jungtieren zu einer einheitlich hellbraunen Fellfarbe. Nach dem ersten Fellwechsel werden die Extremitäten dunkler und der Rumpf heller. Die dunkle Färbung der Extremitäten wird durch niedrige Temperaturen begünstigt (GREEN, 1961).

Das Allel **c<sup>P</sup>** (platinfarben) ist vom Albino nur durch die dunklere Fellfarbe zu unterscheiden.

In Albino-Mäusen (**c**) ist die Pigmentbildung vollständig unterdrückt, unabhängig von den Allelen anderer Loci, so daß der Phänotyp weißes Fell und rosa Augen entsteht (SEARLE, 1968).

C ist vollständig dominant über c, außer in Mäusen, die homozygot für p sind (Searle, 1968)

### **Aufhellungs-Serie (D)**

Diese als Malteser oder blaue Verdünnung bezeichnete Mutation **d** reduziert sowohl Eu- als auch Phäomelanin. Gelb gefärbte Tiere erhalten dadurch eine verwaschene Farbausprägung, während die schwarze Farbe zu blaugrau und schokoladenfarben zu hellbraun verdünnt wird. Die Dichte der Augenpigmente ist ebenfalls betroffen (SEARLE, 1968).

Tiere die homozygot für das Allel **d<sup>15H</sup>** sind zeigen eine Fellfarbe, die zwischen der Ausprägung d (verdünnt) und D (vollständige Pigmentierung) liegt (SEARLE, 1968).

Der Effekt der Aufhellung kann nicht nur durch Allele der D-Serie hervorgerufen werden. Die Gene "leaden (ln)", "misty (m)", "beige (bg)" und "pearl (pe)" mimen die Aufhellung, wie sie durch d bewirkt wird.

Zwei Gene sind bekannt, die eine Aufhellung des Fells, insbesondere aber der Ohren, des Schwanzes und der Füße auslösen ("pale ears (ep)" und "light ears (le)") (SEARLE 1968).

### **Ausbreitungs-Serie (E)**

Mutationen des E-Locus verhalten sich genau umgekehrt zu denen des A-Locus:

Mäuse, die homozygot für  $E^{So}$  sind, zeigen eine schwarze Fellfarbe mit wenigen gelben Haaren in der Perinealregion (JACKSON, 1991). Heterozygote Tiere können darüber hinaus gelbe Haare in den Flanken und eine gräuliche Bauchfärbung ausprägen. (SEARLE, 1968).

Die rezessive gelbe Mutante  $e$  ist unabhängig von den zwei Allelen für Gelbfärbung des Agouti-Locus und ist epistatisch über agouti, nicht-agouti und bleifarben (leaden, In) (SEARLE, 1968).

Eine Reihe weiterer Gene intensiviert die Farbausprägung und löst damit eine Verdunkelung der Grundfarben Agouti oder Gelb aus. Die Wirkung dieser Gene beruht meist auf einer Verringerung der gelben Bande agouti gefärbter Haare ("mahogany (mg)", "mahoganoid (md)", "umbrous (U)"). Nur das Gen "dark (da)" ersetzt in der Dorsalregion Phäomelanin vollständig durch Eumelanin (SEARLE, 1968).

### **Rosa-Augen Serie (P)**

Das bekannteste Allel  $p$  des P-Locus  $p$  (pink-eye dilution) führt in homozygoten Genotypen zur Ausprägung von rosa Augen. Agouti wird zu gelb, schwarz zu "blau lila" und braun zu "champagner" aufgehellt (SEARLE, 1968).

Im Verlauf der Allele  $p^r$  (japanese ruby),  $p^d$  (dark pink eye) und  $p^{24H}$  wird die Aufhellung von Fell- und Augenfarbe immer geringer. Für  $p^r$  wurden sogar unterschiedliche Augenfarben für das linke und rechte Auge eines Individuums gefunden (SEARLE, 1968).

Nebeneinander auftretende Flecken von Wildtyp- und pink-eye dilution Färbung werden durch den Genotyp  $p^m p$  (SEARLE, 1968) oder durch den homozygoten Genotyp des Allels  $p^{un}$  ("pink-eyed unstable") (JACKSON, 1994) hervorgerufen.

Das Wildtypallel  $P$  führt zur vollständigen Pigmentierung.

Bei der Maus ist eine Reihe von Genen bekannt, die zur Ausprägung weißer Flecken führen:

Das Gen für die Ausbildung eines weißen Gürtels in der caudalen Rückenhälfte wird als "belted" ( $bt$ ) bezeichnet. Die Ausbreitung des Gürtels zeigt eine starke Variabilität (DIXKENS und HAMEISTER, 1997).

Es wurden mehrere Gene beschrieben, die in homozygoten Genotypen zu der Ausbildung weißer Abzeichen auf der Stirn führen. Das Gen "light head" ( $te$ ) ist eines von ihnen. Der Phänotyp dieser Gene ist meist stark durch modifizierende Gene beeinflusst (SEARLE, 1968). Durch eine spontane Mutation entstand 1996 das autosomal rezessive Gen "white nose" ( $wn$ ), dessen Weißzeichnung von der Stirn bis auf die Ventralseite reicht (MARKS et al., 1999).

Die Gene **S** (piebald), **Mi** (Mikrophthalmie), **W** (weiße Flecken), **SI** (Steel), **Mo** (Sprenkel / mottled), **Blo** (gefleckt / blotched), **To** (Schildplatt / tortoiseshell), **Ph** (Platten / patched), **Rw** (Rumpf weiß), **Sp** (Klecks / splotch), **Va** (Waltzer-Schüttler-Syndrom), **F** (gebogener Schwanz- Anämie) und **Ls** (letale Fleckung / lethal spotting) sind alle mit der Bildung weißer Fellareale und pleiotropen Effekten verbunden (siehe 2.9).

Eine weitere Reihe von Genen führt zu einer Einstreuung vollständig oder teilweise weiß gefärbter Haare in das sonst pigmentierte Fell. Sie rufen so den Eindruck einer Aufhellung bzw. Silberfärbung hervor. Zu dieser Reihe gehören die Gene "silver (**si**)" und "roan (**rn**)".

Über eine Veränderung der Haarstruktur bzw. das Fehlen bestimmter Haartypen, wie z.B. dem Deckhaar nehmen die Gene "crinkled (**cr**)", "tabby (**Ta**)", "greasy (**Gs**)", "ragged (**Ra**)" und "striated (**Str**)" Einfluß auf die Farbausprägung (SEARLE, 1968).

Der Genotyp kann somit die Ausprägung der Fellfarbe auf der Stufe der Melanoblastendifferenzierung (Genbeispiel: W, Mi<sup>wh</sup>, Sp), der Melanocytenmorphologie (D, Ln) oder der Proteinstruktur der Melaningranula (P) beeinflussen. Es können weiterhin die Tyrosinase Synthese (C) und die Polymerisierung des Melanins (A, B) betroffen sein (SILVERS, 1961).

Einen Überblick über die Allelserien der Labormaus gibt Tabelle 2.3.

Tabelle 2.3: Überblick über die Farbballelsereien der Labormaus

<b>Locus</b>	<b>Allele</b>	<b>Phänotyp</b>
A-Locus	A	Dorsalseite agoutifarben, Ventralseite hellgrau
	A <sup>y</sup>	Heterozygote Tiere gelb und verfettet, homozygot letal
	A <sup>vy</sup>	Gelb und verfettet, später rußig
	A <sup>iy</sup>	Gelb, dunkler
	A <sup>w</sup>	Dorsalseite agoutifarben, Ventralseite hellgelb
	A <sup>i</sup>	Dorsalseite agoutifarben, Ventralseite hellgelb, Rückenlinie dunkel
	a <sup>t</sup>	Dorsalseite schwarz, Ventralseite gelb
	a <sup>td</sup>	Dorsalseite dunkel agoutifarben, Ventralseite gelb
	a <sup>x</sup>	Dorsalseite schwarz, Ventralseite gelb, homozygot letal
	a	Schwarz, vereinzelt gelbe Haare
	a <sup>e</sup>	Schwarz
B-Locus	B	Schwarz
	B <sup>lt</sup>	Hellbraun
	b	Braun
	b <sup>c</sup>	Dunkelbraun
C-Locus	C	Vollständige Pigmentausbildung
	c <sup>ch</sup>	Dunkelgrau bzw. cremefarben
	c <sup>e</sup>	Schmutzig weiß bzw. hellbraun
	c <sup>h</sup>	Rumpf hell, Extremitäten dunkel, Augen rubinrot
	c <sup>p</sup>	Platinfarben, rosa Augen
	c	Albino

Fortsetzung Tabelle 2.3: Überblick über die Farbballelsereien der Labormaus

<b>Locus</b>	<b>Allele</b>	<b>Phänotyp</b>
D-Locus	D	Keine Verdünnung
	d	Aufhellung, Maltserfärbung
	d <sup>15H</sup>	Farbausprägung zwischen D und d
	d <sup>l</sup>	Aufhellung wie d, homozygot letal
E-Locus	E <sup>So</sup>	Schwarz
	E <sup>to</sup>	braun
	e	gelb
P-Locus	P	Vollständige Pigmentierung
	p	Fellfarbe aufgehellt, rosa Augen
	p <sup>d</sup>	Farbaufhellung, Augen rubinrot
	p <sup>24H</sup>	Farbaufhellung, Augen pigmentiert, homozygot Spermienanomalien
	p <sup>r</sup>	Aufhellung nur des Eumelanins, Augenfarbe von rosa bis schwarz
	p <sup>s</sup>	Farbaufhellung, rosa Augen, homozygot Spermienanomalien
	p <sup>m</sup>	Mosaik zw. Wildtyp und Aufhellung
Weitere Loci	bt	Weißer Gürtel
	te/wn	Weißer Stirnabzeichen
	si/rn	Einstreuung weißer Haare
	cr/Ta/Gs/Ra/Str	Veränderung der Haarstruktur
	ru	Farbaufhellung, rubinrote Augen
	mg/md/U/da	Dunkles agouti
	ln/m/bg/pe/ep/le	Aufhellung
	pl/uw	Naturweiß bzw. hellbraun, Augen dunkelrot
	s/Mi/W/SI/Mo/Blo/To/Ph/Rw/Sp/Va/f/ls	weiße Flecken und pleiotrope Effekte

### 2.7.2.2 Rind (*Bos taurus*)

Das heutige europäische Rind stammt vom Aurochs oder Ur (*Bos primigenius*) ab. Die Domestikation liegt mindestens 6000 Jahre zurück. Aus Höhlenmalereien ist bekannt, daß die männlichen Tiere schwarz mit einem hellen Aalstrich und die weiblichen Tiere einfarbig rotbraun gefärbt waren (SEARLE, 1968; SAMBRAUS, 1994). Ein Großteil der Nomenklatur für die Allele stammt aus Arbeiten von LAUVERGNE zwischen 1965 und 1983, in denen er aufgestellte Theorien teilweise wieder verwarf und Allele umbenannte bzw. Phänotypen anderen Loci zuordnete.

Tabelle 2.4: Farbballeiseries beim Rind nach LAUVERGNE (1965, 1977b, 1981, 1983)

Locus	Allele	Phänotyp
A-Locus	A <sup>y</sup>	Gelb, schwarze Extremitäten
	A <sup>d</sup>	Graubraun, entspricht dem Wildallel
	a <sup>i</sup>	Schwarz, helle Rückenlinie
	a <sup>t</sup>	schwarz, Ohreninneres und Rückenlinie rot
	a <sup>b</sup>	Dachsfarben
	a <sup>l</sup>	Hellbraun
	a <sup>r</sup>	Rot
	a <sup>s</sup>	Nicht agouti, schwarz
	B-Locus	B
b <sup>s</sup>		Graubraun des Braunviehs
C-Locus	C	Vollständige Pigmentierung
	c <sup>u</sup>	Partieller Albinismus
	c <sup>e</sup>	Starke Verdünnung
	c <sup>a</sup>	Albino
D-Locus	D	Vollständige Pigmentierung
	d <sup>f</sup>	Verdünnung des Fleckviehs

Fortsetzung Tabelle 2.4: Farbballelsereien beim Rind nach LAUVERGNE (1965, 1977b, 1981, 1983)

<b>Locus</b>	<b>Allele</b>	<b>Phänotyp</b>
E-Locus	E <sup>d</sup>	Schwarz
	E	Wildfarben
	e <sup>br</sup>	gestreift
Bl-Locus	Bl	Weißer Kopf
	bl	Kopf pigmentiert
S-Locus	S	Uniform
	s	Weißer Flecke
Bt-Locus	Bt	Weißer Gürtel
	bt	Uniform
Cs-Locus	Cs	Bunte Flanken
	cs	Uniform
Bd-Locus	Bd <sup>m</sup>	Dominant weiß, Mißbildung weiblicher Geschlechtsorgane
	Bd <sup>g</sup>	Dominant weiß, Mißbildung der Geschlechtsorgane

Nach ADALSTEINSSON et al. (1995) führt homolog zu anderen Säugetieren das Allel e zu einer Rot-, E<sup>d</sup> zu einer Schwarz- und E zu einer Wildfarbe (braun). Auf dem A-Locus existieren nach seiner Hypothese das Allel a für rezessiv schwarz und das Allel A, das in Verbindung mit E zur Braunfärbung führt. Abweichend von den Allelsereien von LAUVERGNE geht ADALSTEINSSON von einer Interaktion der Loci E und A aus. LAUPRECHT (1928) berichtet über das Auftreten dreifarbigiger Rinder und diskutiert ein weiteres Allel e' für den E-Locus.

WIESCH (1929) fand, daß die Größe pigmentierter Fläche bei gefleckten Tieren erblich determiniert wird. Die Erblichkeit lag in unterschiedlichen Populationen zwischen 70 und 90 % (BRIQUET and LUSH, 1947; BECERRIL et al., 1994). Ein Zusammenhang zwischen der Pigmentierung des Gesamtkörpers und weißen Abzeichen am Kopf wurde von WIESCH (1929) und von TREECE et al. (1961) dargestellt.

GROSZ and MACNEIL (1999) gehen von 4 Allelen auf dem S-Locus (Scheckung) des Rindes aus, von denen S<sup>H</sup> den weißen Kopf des Herefords, S<sup>P</sup> eine weiße Linie in Dorsal- und Ventralregion (z.B. Pinzgauer) und s die Fleckung hervorruft. S bezeichnet das Allel für uniforme Färbung.

Der Albinismus beim Rind wurde eingehend von PETERSEN et al. (1944) anhand mehrerer Rassen untersucht. Er stellte eine ausgeprägte Photophobie der Tiere fest, die dazu führte, daß sie auf alle Freilandbedingungen sehr empfindlich reagierten.

### **2.7.2.3 Schaf (*Ovis ammon*)**

Die Farbe der Schafswolle gehört zu den ersten auf genetischer Basis untersuchten Merkmalen. Das Ziel war die Erzeugung vollständig weißer Wollfasern (FLEET et al., 1997a; FLEET and Lush, 1997c).

Ausgehend vom Mufflon, dem wahrscheinlichen Ahnen des Hausschafes, wurde dessen Färbung als die Wildfarbe angenommen (Allel **A<sup>+</sup>** des Agouti-Locus). Daß kaum eine domestizierte Schafrasse die Wildfärbung zeigt, erschwerte die Untersuchung der Farbvererbung beim Schaf.

In rauhen Haarfasern werden die Farbgene anders exprimiert als in feinen Wollfasern, die die Unterwolle anderer Tierarten repräsentieren. Die Haarfasern stammen aus Primärfollikeln und neigen zu einer dunklen Pigmentierung. Die Wollfasern dagegen stammen von Sekundärfollikeln und tendieren weniger zur vollständigen Pigmentierung. Sie scheinen eher mit Eumelanin als mit Phäomelanin pigmentiert zu werden, so daß Phäomelanin abhängige Farben in Schafen selten sind. Das Haarkleid neugeborener Lämmer ist meist intensiver pigmentiert und hellt im Verlauf der Fellwechsel auf (SPONENBERG, 1997a).

Die Tabelle 2.5 zeigt die wichtigsten Farbloci und ihre Allele.

Tabelle 2.5: Farballelserien beim Schaf

(modifiziert nach SEARLE, 1968; LAUVERGNE, 1977a; DÝRMUNDSSON and ADALSTEINSSON, 1980; ADALSTEINSSON, 1991; OZOJE, 1998; SPONENBERG et al, 1996b; SPONENBERG, 1997a; FLEET et al, 1997b)

() Vererbungsmodus nicht vollständig geklärt

Locus	Allel	Phänotyp
A-Locus	A <sup>Wt</sup>	Dominant weiß
	A <sup>a</sup>	Rezessiv schwarz
	A <sup>b</sup>	Körper rot, Bauch, Beine, Augenfleck, Aalstrich dunkel, Haarschafe
	A <sup>t</sup>	Körper dunkel, Bauch, Beine, Augenfleck rot; Haarschafe
	A <sup>g</sup>	Unterfell, weiß, Deckhaar schwarz, Gesamteindruck grau
	A <sup>ep</sup>	Roter Wangen- und Augenfleck
	A <sup>ls</sup> , A <sup>sm</sup>	Lateraler Streifen zwischen Körper und Bauch
	A <sup>gt</sup> , A <sup>lg</sup> , A <sup>bl</sup> , A <sup>lbl</sup> , A <sup>lb</sup> , A <sup>gb</sup> , A <sup>gg</sup>	Aufhellung
	B-Locus	B <sup>b</sup>
C-Locus	C <sup>c</sup>	Albino ,blaue Augen durch verdickte Iris
	C <sup>mar</sup>	Albino, Beine und Hufe rot
E-Locus	E <sup>D</sup> , (E <sup>bl</sup> )	Schwarz
	(E <sup>br</sup> )	Braun
	(E <sup>y</sup> )	Gelb
	(E <sup>i</sup> )	Gestreift
Sur-Locus	SuS, SuB	Weißes bis gelbes Haarende
Australian Piebald	AsP	Schwarzgraue Flecke
Spotting	S	Weißer Flecke, weiß in Kombination mit A <sup>Wt</sup>
Turretfield		Nur Kopf und Beine pigmentiert
Ticking	Ti	Viele kleine Flecke
Roan	Rn	Vermischung pigmentierter und weißer Haare
Afghan lethal		weiß
Pigmented head	PH	Kopf pigmentiert

Die Allele des Agouti-Locus führen zur Ausprägung eines symmetrischen Musters eumelanotischer und phäomelanotischer Fellareale. Bei den meisten Wollschafen sind die phäomelanotischen Bezirke zu cremefarben oder weiß aufgehellt, so daß für die meisten Allele ein Muster aus schwarz, grau und weiß entsteht. Phäomelanotische Muster verhalten sich dominant gegenüber eumelanotischen Grundfarben (LAUVERGNE, 1977a).

### 2.7.2.4 Ziege (*Capra hircus*)

Da der ökonomische Faktor der Wollproduktion bei der Ziege eine untergeordnete Rolle spielt, wurde der Farbvererbung der Ziege weitaus weniger Aufmerksamkeit geschenkt als der des Schafes. Dadurch entstanden viele unterschiedliche, zum Teil widersprüchliche Aussagen über den Vererbungsmodus (SPONENBERG and LAMARSH, 1996c). Die über alle anderen Farbgene epistatische Vererbung der weißen Farbe führt RICORDEAU (1991) auf den I- bzw. R-Locus zurück. ADALSTEINSSON et al. (1994) schreiben die weiße Farbausprägung dem Allel **A<sup>Wt</sup>** (weiß oder geflammt) des **Agouti-Locus** zu. Sie benennen insgesamt 11 Allele des A-Locus: **A<sup>blm</sup>** (schwarze Maske), **A<sup>b</sup>** (Dachsgesicht), **A<sup>bz</sup>** (bezoar), **A<sup>g</sup>** (grau), **A<sup>b</sup>** (heller Bauch), **A<sup>sm</sup>** (weiße Abzeichen), **A<sup>ls</sup>** (laterale Streifen), **A<sup>mh</sup>** (mahagony), **A<sup>rc</sup>** (rote Wange) und **A<sup>a</sup>** (nicht agouti). Dabei ist das Allel **A<sup>Wt</sup>** in der Dominanzreihe das höchste und das Allel **A<sup>a</sup>** das niedrigste Allel. Die anderen Allele verhalten sich kodominant.

Die Ausprägung weißer Abzeichen ist dominant über die Einfarbigkeit. OZOJE (1998) vermutet eine Kopplung zwischen weißen Abzeichen und modifizierenden Allelen des Extension-Locus. Weiße Fellareale werden weiterhin durch das Allel **S<sup>c</sup>** des Flecken-Locus und das Allel **R** des Roan-Locus ausgelöst (ADALSTEINSSON et al., 1994). Nach GAHLOT et al. (1995) erfolgt die Ausbildung von Farbmustern altersabhängig.

Die beiden Formen des Eumelanins, schwarz und hellbraun (Farbe der Toggenburg Ziege), werden durch die Allele **B<sup>+</sup>** und **B<sup>bl</sup>** hervorgerufen. Braun ist hier dominant über Schwarz (ADALSTEINSSON et al., 1994; RICORDEAU, 1991). In amerikanischen Zwergziegen konnten zwei weitere Allele der Reihe nachgewiesen werden: **B<sup>d</sup>** (dunkelbraun) und **B<sup>b</sup>** (mittelbraun). Nur das Allel **B<sup>d</sup>** ist dominant über Schwarz, das Allel **B<sup>b</sup>** verhält sich rezessiv (SPONENBERG and LAMARSH, 1996c; RICORDEAU, 1991). Rotes oder cremefarbenes Phäomelanin ist fester Bestandteil verschiedener Farbmuster und wird mit ihnen zusammen vererbt (ADALSTEINSSON et al., 1994).

### 2.7.2.5 Pferd (*Equus caballus*)

Die Farbe der Ahnen des Pferdes entsprach wahrscheinlich der graubraunen Farbe des heutigen Przewalski Pferdes, das den nächsten Verwandten des Hauspferdes unter den Wildpferden darstellt. Innerhalb dieser Färbung existiert eine Variation von hellgraugelblicher bis zu dunkelrotbrauner Färbung (REIBMANN et al., 1997). Heute existieren beim Pferd sogar als

Farbzuchten bezeichnete Rassen, bei denen die Fellfarbe ein Hauptselektionskriterium darstellt. Die Farbe und die Abzeichen des Pferdes werden zur Identifikation von Individuen genutzt (BOWLING, 1996). Die Farballelserien des Pferdes sind in Tabelle 2.6 dargestellt.

Tabelle 2.6: Farballelserien beim Pferd nach BOWLING (1996)

Locus	Allele	Phänotyp	Rassebeispiel
A-Locus	A	Schwarze Extremitäten und Schutzhaar	Cleveland Bay
	a	Ungehinderte Eumelaninausbreitung	Friese
C-Locus	C	Vollständige Pigmentierung	
	C <sup>Cr</sup>	Heterozygot Buckskin / Palomino, homozygot Cremello / Perlino	Paso Fino
D-Locus	D	Aufhellung, Extremitäten dunkel, Aalstrich	Fjordpferd
	d	Keine Aufhellung	
E-Locus	E	Schwarz oder braun	Friese
	e	Fuchsfarben	Haflinger
Grau	G	Schimmel, Fell pigmentiert bei Geburt, Haut schwarz	Lippizaner
	g	Fell pigmentiert	
Overo	O	Schecke, Augen braun oder blau, homozygot letal	Paint
	o	Keine Scheckung	
Roan	Rn	Mischung weißer und gefärbter Einzelhaare	Quarter Horse
	rn	Uniform	
Tobiano	To	Schecke, Augen braun oder blau, Rücken weiß	Paint
	to	Einfarbig	
Weiß	W	Fell und Haut pigmentfrei, Augen dunkel, homozygot letal	Miniaturpferd
	w	Nicht weiß	
Silver dapple	Z	Schwarzbraun / hellbraun, Schutzhaar hell, Äpfelung	Islandpferd
	z	Keine Aufhellung	
Leopard	LP	Gefleckt, heterozygot vordere Körperhälfte pigmentiert	Noriker
	lp	Nicht gemustert	

Die Epistasieverhältnisse sind noch nicht für alle Loci geklärt. Weiß ist jedoch epistatisch über alle Loci und Grau ist epistatisch über alle Loci außer den Weiß-Locus (BOWLING, 1996).

Die Färbung Perlino bzw. Cremello wird auch als Pseudoalbino bezeichnet, da sie helle Augen trägt. Echte Albinos sind beim Pferd nicht bekannt, so daß das Allel *c* nicht existiert oder eine Letalwirkung vermutet werden kann (KRÄUSSLICH, 1996). Farbschattierungen bei Rappen und Braunen führen CASTLE (1954) und KRÄUSSLICH (1996) auf den Einfluß eines B-Locus zurück, wobei das Allel B zur Schwarz- und das Allel b zur Braunschattierung führt.

In Übereinstimmung mit der Bezeichnung des dominant schwarzen Allels des E-Locus bei anderen Tierarten bezeichnen SPONENBERG und WEISE (1997b) dieses Allel als  $E^d$  und schreiben ihm eine unvollständige Dominanz zu, so daß dunkelbraune, fast schwarze Phänotypen entstehen.

Der Nachweis eines dritten Allels des Agouti-Locus,  $A^t$  (black and tan) als Auslöser der mittelbraunen Färbung erscheint noch nicht vollständig (SPONENBERG and WEISE, 1997b).

Ein weiteres Aufhellungsgen wird von SPONENBERG and BOWLING (1996a) beschrieben. Dieses als Champagne ( $Ch^c$ ) bezeichnete Gen löst eine Aufhellung sowohl von Phäo- als auch von Eumelanin aus, ist dominant und erzeugt einen hellbraunen bis golden gefärbten Phänotyp mit dunkelbraun bis hellgelb gefärbtem Schutzhaar und Beinen. Im Gegensatz zur Aufhellung durch Allele des C-Locus zeigen diese Tiere eine Umfärbung der vormals blauen Augen zu bernsteinfarben, und die Haut ist schwärzlich gefleckt.

Die Ausprägung weißer Abzeichen an den Beinen und am Kopf des Pferdes können zur Identifizierung der Tiere genutzt werden. Selbst eineiige Zwillinge können große Unterschiede zeigen. Sie werden demnach nicht nur genetisch determiniert. Auf ein quantitatives Modell der Vererbung deuten geschätzte Heritabilitätswerte von  $h^2 = 0,77$  hin. Fuchsfarbene Tiere zeigen mehr Abzeichen als braune (WOOLF, 1993; BRANDSCH und GERBER, 1987a, b; 1988a, b), männliche Tiere mehr als weibliche und braune Tiere, die auf dem E-Locus heterozygot sind mehr als solche, die homozygot EE tragen (BOWLING, 1996). Es konnte dargestellt werden, daß die linken Beine mehr Abzeichen zeigen als die rechten und daß die Hinterbeine eher Abzeichen tragen als die Vorderbeine. Pferde, die an einem der Beine keine Abzeichen tragen sind sehr häufig (WOOLF, 1993; BRANDSCH und GERBER, 1987a). Bei Wildpferden ist die Ausbildung von Abzeichen nicht bekannt.

Die Vererbung des Aalstriches sowie zebraartiger Zeichnung der Beine ist vor allem für Wildpferderassen wie das Przewalski-Pferd oder den Tarpan bekannt, wurden jedoch auch schon bei Warm- und Kaltblutrassen beobachtet. STACHURSKA (1999) konnte zeigen, daß der Genort D nicht zur Aufklärung des Vererbungsmusters der Wildzeichnung ausreicht und schlägt den Genort M mit einem autosomal dominanten Allel für den Aalstrich vor. Der Aalstrich ist Voraussetzung für das Auftreten aller anderen Streifen. Asymmetrien der linken und rechten Seite deuten ein polygenes Geschehen an.

### 2.7.2.6 Farballelserien des Schweines (*Sus scrofa domesticus*)

Als Vorfahren des Schweines gelten zwei Unterarten des Wildschweines (*Sus scrofa*). Ein Domestikationszentrum liegt im Mittelmeerraum und südlich der Ostsee, das andere in Südostasien (SAMBRAUS, 1994). Der Zeitraum der Domestikation im Nahen Osten wird auf 9000 v. Chr., in Asien sogar noch zu einem früheren Zeitpunkt, geschätzt (BURDITT et al., 1996).

Bei der Domestikation des Schweines standen zunächst die Form, Farbe und Fettleibigkeit der Tiere als Zuchtziel im Vordergrund (MONCRIEFF, 1996). Regional traten im Nahen Osten vor allem die Färbungen schwarz, rot mit schwarzen Flecken, rot und weißer Gürtel auf, während in Nordeuropa meist weiße Rassen verbreitet waren (LEGAULT, 1998). Erst zum Ende des 18. Jh. entstanden in England Neuzüchtungen durch die Einkreuzung asiatischer Rassen (SAMBRAUS, 1994). Die asiatischen Rassen brachten Frühreife und schnellen Fettansatz mit und wurden mit nahezu allen alten Schlägen der englischen Schweine verpaart. Die Ausbildung weißer Kopfabzeichen rührt von dieser Einkreuzung her (LEGAULT, 1998). Eine Klassifizierung in verschiedene Rassen kristallisierte sich Ende des 19. bis Anfang des 20. Jh. heraus.

Heute besteht der Großteil der Hochleistungsrassen des Schweines, zu denen vor allem das Edelschwein sowie verschiedene Landrassen zählen, aus Rassen, deren Standard die weiße Farbe vorsieht. Als Ausnahmen können hier die Rassen Duroc und Piétrain gesehen werden, die meist zur Erzeugung von Gebrauchskreuzungen in Hybridzuchtprogrammen eingesetzt werden (SAMBRAUS, 1994).

#### 2.7.2.6.1 Farbphänotypen beim Hausschwein

Die Wildfarbe zeigt eine gelbe subterminale Bänderung der Einzelhaare. Charakteristisch ist die Längsstreifung der Frischlinge, die auch in domestizierten Rassen und ihren Kreuzungen vorkommt, z.B. bei den Rassen Mangalitza und Duroc (HETZER, 1945a; OLLIVIER and SELLIER, 1982; LEGAULT, 1998). Beide Ausprägungen der Wildfarbe sind dominant über die einfarbig rote Färbung der Rasse Tamworth und die Schwarzfärbung der Rassen Berkshire und Large Black, jedoch rezessiv gegenüber einfarbig weiß und den Mustern mit weißem Gürtel. Anhand von Versuchskreuzungen konnte belegt werden, daß die Schwarzfärbung des Hannover-Braunschweig Schweines dominant über die Agoutiausprägung ist (HETZER, 1945a; OLLIVIER and SELLIER, 1982). Das Auftreten an die Rasse Piétrain erinnernder Flecken in Wildschweinpopulationen soll bereits um 1530 beobachtet worden sein und wird auch heute noch beschrieben (THIESCHLER, 1985, 1986).

Einfarbig schwarz ist die häufigste Farbe bei den chinesischen Schweinerassen. Eine der bekanntesten der europäischen Rassen dieses Farbtyps ist die Rasse English Large Black.

Einfarbig rote Fellfärbung ist vor allem bei den Rassen Duroc und Tamworth bekannt. Auch das Mangalitza-Schwein verfügt über eine rote Variante. Ein Großteil der einheimischen Rassen der mediterranen und afrikanischen Länder zeigt diesen Farbtyp.

Schwarze Flecken können sowohl auf weißem, als auch auf rotem Hintergrund auftreten. Der Begriff "domino" wurde mitunter für eine große Anzahl mittelgroßer Flecken verwendet, wie sie zum Beispiel bei der Rasse Piétrain auftreten, während als Dalmatinerzeichnung viele kleine Flecken auf rotem Grund bezeichnet werden.

Bei der weißen Scheckung stellen die Hereford- und die Gürtelzeichnung eine Sonderform dar. Als Herefordzeichnung werden weiße Abzeichen am Kopf bei sonst gefärbtem Torso bezeichnet. Ein weißer vertikaler Streifen im Schulterbereich bei sonst pigmentiertem Körper führte zu dem Namen Gürtelzeichnung. Die Variation der Breite der Gürtelzeichnung kann zu fast weißen bzw. zu schwarzen Tieren führen (LEGAULT, 1998).

Beim Schwein sind zwei Formen der weißen Farbe bekannt. Zum einen handelt es sich um unpigmentierte Haut und Haare, wie sie bei einem Großteil der europäischen Hochleistungsrassen anzutreffen sind (Landrassen, Edelschwein). Mitunter zeigen diese Tiere eine Reihe von pigmentierten Hautflecken, die gelegentlich mit schwarzen oder roten Haaren bewachsen sind (HETZER, 1945b). Die Weißfärbung des Mangalitza-Schweines erscheint durch die darunter liegende pigmentierte Haut und einen grauen Farbton der Haare als schmutzigweiß. Im Gegensatz zum Reinweiß folgt sie einer rezessiven Vererbung (HETZER, 1945a). Die weiße Farbe ist wahrscheinlich erst im Laufe der Domestikation entstanden, da sie bei Wildschweinen nicht bekannt ist und einen erheblichen Selektionsnachteil darstellen würde (MOLLER et al., 1996).

### **2.7.2.6.2 Farbvererbung beim Hausschwein**

Obwohl bereits Anfang des 20. Jh. Untersuchungen zur Vererbung der Fellfarbe beim Schwein publiziert wurden, verbleiben noch heute viele offene Fragen. Durch die strenge Beachtung des Rassestandards kann davon ausgegangen werden, daß die meisten reinrassigen Tiere als homozygote Genotypen behandelt werden können (LEGAULT, 1998).

Eine der ersten Untersuchungen stellen die systematischen Kreuzungsversuche von SCHMIDT und LAUPRECHT (1936) dar. Sie beschrieben den Phänotyp weiß (Haut und Haar farblos, gelegentlich kleine blaugraue oder rötliche Flecke), Berkshire-Färbung (schwarz mit weißen Abzeichen an Kopf, Füßen und Schwanzspitze, mitunter gefleckte Tiere), schwarz mit weißem Gürtel (Ausdehnung der weißen Farbe stark variabel) und wildfarben (grau, Streifenmuster der Jungtiere). Sie verpaarten Tiere der Rassen Veredeltes Landschwein, Middle White Schwein, Hannover-Braunschweiger Landschwein, Hampshire, Berkshire, Weißes Edelschwein und Wildschwein in unterschiedlichen Kombinationen miteinander. Dabei stellten sie eine dominante Vererbung der weißen Farbe über alle anderen Farbausprägungen, der weißen Gürtelscheckung über Einfarbigkeit, der Längsstreifen des Wildschweines über den

ungestreiften Phänotyp sowie eine starke Schwankungsbreite der Weißscheckung bei der Verpaarung von Tieren der Rasse Hampshire und Hannover-Braunschweiger Landschwein fest.

Die wohl ausführlichsten Experimente führte HETZER zwischen 1945 und 1954 durch (HETZER, 1945a, b, c, d; 1946; 1947; 1948; 1954). In dieser Versuchsreihe wurden die weiße Landrasse mit den farbigen Rassen Poland China, Berkshire, Large Black, Duroc und Hampshire verpaart und eine Versuchskreuzung aus den Rassen Yorkshire und Duroc aufgestellt.

### ***I-Locus***

Die Ergebnisse bestätigten die Dominanz der weißen Farbe über die Pigmentierung. Das Allel für die dominant weiße Farbe wurde mit I (inhibition of colour), das der rezessiven Pigmentierung mit i bezeichnet (HETZER, 1945b, c, d). Bei weißen Rassen kann davon ausgegangen werden, daß sie für I homozygot sind. Das Allel hemmt sowohl die Eu- als auch die Phäomelaninpigmentierung. Zur Erläuterung von grau melierten Phänotypen einer Landrasse-Hampshire-Kreuzung postulierte Hetzer (1948) das Allel  $I^d$  (I-dilution) dieser Serie. Es verhält sich rezessiv zu I und führt abhängig vom Genotypen des E-Locus zu einer vollständigen bzw. teilweisen Hemmung der Farbbildung. Gegenüber  $E^p$  (siehe unten) verhält es sich wie I und unterdrückt die Ausbildung der schwarzen Farbe. Die Phäomelaninbildung wird dagegen nicht vollständig unterdrückt, so daß ein verdünnter roter Phänotyp entsteht. Das Auftreten gescheckter  $F_1$ -Tiere aus der Verpaarung weißer Rassen wird auf ein weiteres Allel  $I^p$  zurückgeführt, das in den weißen Rassen in niedriger Frequenz vertreten ist (JOHANSSON et al., 1992). Zur Erläuterung der rezessiven Weiß-Färbung des Mangalitzaschweines wurde zunächst ein rezessives Allel  $i^m$  des I-Locus verantwortlich gemacht, eine andere Hypothese schreibt diesen Phänotypen dem C-Locus zu (LEGAULT, 1998). Gelegentlich in weißen Tieren auftretende pigmentierte Flecke, die nur die Haut betreffen oder auch das Haar einschließen können, werden meist als somatische Mutationen betrachtet. NIKITIN and VOROZHEIKIN (1994) beschreiben "graue Flecke" als einen isolierten Phänotyp, den sie einem Genort für Flecke (Sp) zuordnen, der mit dem Weiß-Locus gekoppelt ist. Durch die Kombination eines heterozygoten Genotypen des I-Locus mit einem homozygoten Zustand des rezessiven Allels sp des Flecken-Locus soll der gefleckte Phänotyp entstehen. HETZER (1945b) schloß dagegen einen genetischen Hintergrund des Unterschieds zwischen beiden Phänotypen aus. Der Genotyp des Sp-Locus ist unabhängig vom E- und Be-Locus (siehe Tabelle 2.7). Möglicherweise begründet der Sp-Locus einen Vorgang, der somatische Mutationen begünstigt (NIKITIN and VOROZHEIKIN, 1994).

### ***E-Locus***

Es war ebenfalls HETZER (1945b, c) der das Allel für partielle Ausbreitung von schwarzem Pigment dem E-Locus zuschrieb und es  $E^p$  nannte. Zur E-Serie gehören weiterhin das Allel E

für einfarbig schwarz (HETZER, 1945d) und e für einfarbig rot in der Dominanzreihenfolge  $E > E^P > e$  (HETZER, 1946). HETZER ging davon aus, daß mehrere Gene mit kleinem Einfluß die Expression der Pigmentierung beeinflussen und so eine Variabilität der Ausbreitung der schwarzen Farbe bzw. eine Verdünnung der roten Farbe von sandfarben bis zu weiß erreichen. Er wies den Rassen Poland China und Berkshire den Genotyp  $E^P E^P$  zu (HETZER, 1946) und konnte 1954 zeigen, daß die Berkshire-Zeichnung durch eine Selektion des Schekungsmusters zu Gunsten der Ausbreitung der gefärbten Areale erzielt werden kann. Die Ausdehnung der Schwarzfärbung ist ein Merkmal mit hoher Heritabilität ( $h^2$  liegt bei Werten um 0,7) und die Scheckung der Rasse Piétrain hat seinen Ursprung im Genotyp der Rasse Berkshire (OLLIVIER and SELLIER, 1982; MOAZAME-GOUDARZI, 1988).

Die vollständige Dominanz von  $E^P$  über e erscheint durch  $F_1$ -Tiere mit Dalmatinerzeichnung (schwarze Flecken auf rotem Untergrund) aus einer Verpaarung von Duroc und Piétrain fraglich. Die Aufhellung des roten Hintergrundes könnte durch ein Verdünnungs-Gen hervorgerufen werden (LEGAULT, 1998). Bei SEARLE (1968) wird das Allel für die Dalmatinerzeichnung auch als  $e^j$  bezeichnet. KOßWIG and OSSENT (1931) unterscheiden bei der Schwarzfärbung zwischen dem rezessiven schwarz der Rasse Large Black mit der Allelbezeichnung E und einer dominanten Variante der Rasse Hampshire, die sie mit  $E^d$  bezeichnen. MOAZAME-GOUDARZI (1988) beschreibt einen Phänotyp mit schwarzer Kruppe, schwarzem Kopf und wenigen großen Flecken als "pie". Variationen in Richtung eines weißen Kopfes bzw. eines schwarzen Körpers sind möglich. Als Ursache sieht er das Allel P, das möglicherweise der E-Serie angehört und zu  $E^P$  codominant ist.

Das Auftreten von pigmentierten Flecken in der Haut, jedoch nicht den dazugehörigen Haaren (ghost patches) oder einer Vermischung weißer und pigmentierter Haare (roan) führen MARKLUND et al. (1998) auf den im I-Locus heterozygoten Genotypen I/i in Verbindung mit dem Wildallel  $E^+$  des E-Locus zurück.

### **A-Locus**

Für den Großteil der domestizierten Rassen kann angenommen werden, daß sie auf dem Agouti-Locus das rezessive Allel a (nicht-agouti) tragen. Das Wildallel A ähnelt mehr dem Phänotypen  $A^w$  und kommt möglicherweise in einigen rotgefärbten Rassen vor (SEARLE, 1968; MOAZAME-GOUDARZI, 1988; LEGAULT, 1998). Bei Verpaarungen des Mangalitza Schweines treten häufig Jungtiere mit der typischen Wildtierstreifung auf (MOAZAME-GOUDARZI, 1988; LEGAULT, 1998; HANSET, 1991). Möglicherweise werden sie jedoch von einem völlig anderen Locus hervorgerufen. In weißen Rassen treten sie gelegentlich als "Geister-Muster (ghost pattern)" auf und könnten aufgrund der Haarstruktur entstehen (OLLIVIER and SELLIER, 1982). LAUVERGNE et al. (1982) vermuten ein weiteres Allel  $A^b$  auf dem Agouti-Locus, das eine Färbung ähnlich dem Dachsgesicht mit schwarzem Bauch und Rüssel hervorruft. Für den Agouti-Phänotyp mit hellem Bauch wurde das Kürzel  $A^w$  vorgeschlagen und seine Dominanz über a nachgewiesen. Nach neuen Erkenntnissen ist der helle Bauch des "Swallow

bellied Mangalitzas" auf ein dem  $a^t$  der Maus homologen Agoutiallel zurückzuführen (WIEDEMANN et al., 2000).

### **Die Loci B, C, D und P**

Auf dem Braun-Locus sind beim Schwein keine Allele bekannt mit der Ausnahme des von LAUVERGNE et al. (1982) postulierten Allels  $B^k$ , das zur Ausprägung brauner Flecke auf rotem Hintergrund führt.

Albinismus ist beim Schwein nicht bekannt. SEARLE (1968) führt die schmutzig weiße Farbe des Mangalitzaschweines auf ein Allel  $c^e$  des C-Locus zurück. Er sieht in einem rezessiven Allel der Berkshire-Rasse, das die gelbe Farbe zu weiß verdünnt und rotgefärbte Tiere zu cremefarben aufhellt ein mögliches Allel  $c^{ch}$  der C-Serie.

Als einziges mögliches Allel des D-Locus nennt SEARLE (1968) einen rezessiven Faktor, der in einer Poland-China-Kreuzung schwarze Farbe zu grau verdünnt. Der gleiche Effekt wurde jedoch auch schon einem Allel  $a^s$  des Agouti-Locus zugeschrieben. Es wird vermutet, daß die Rasse Piétrain häufig Träger eines Verdünnungsgens ist, es wurde jedoch noch keinem Genort zugeordnet (LEGAULT, 1998).

Roberts and KRIDER (1949) beobachteten eine Mutation in der Rasse Hampshire, die zur Ausprägung roter Augen und einer Aufhellung der schwarzen Farbe zu grau führte. Aufgrund der Ähnlichkeit mit der Rote-Augen Mutante bei der Ratte wurde das auslösende rezessive Allel als  $r$  des R (P)-Locus bezeichnet.

### **Be-Locus**

Über die Vererbung des Farbmusters des weißen Gürtels wurden mehrere Theorien entwickelt. Zuerst wurde angenommen, daß zwei Gene daran beteiligt sind, später wurde ein einzelnes dominantes Gen  $Be$  (belted) favorisiert (LEGAULT, 1998). Zur Erläuterung der starken Varianz der Breite des Gürtels, die trotz gegenläufiger Selektion immer wieder zu einfarbig schwarzen Tieren führt, wurde zum einen eine polygene Beeinflussung des Merkmals angenommen. Als eine andere Erläuterung wurde dargelegt, daß der homozygote Genotyp  $BeBe$  einen breiten, der heterozygote Genotyp  $Bebe$  einen schmalen und der rezessive Genotyp  $bebe$  die Schwarzfärbung hervorruft (MOAZAME-GOUDARZI, 1988; LEGAULT, 1998; HANSET, 1991). Ein drittes Allel  $be^b$  auf diesem Locus wird für die rostrale Ausdehnung der Weiß-Zeichnung verantwortlich gemacht, wie sie bei der Rasse Hannover-Braunschweig gefunden wird (MOAZAME-GOUDARZI, 1988; LEGAULT, 1998). SEARLE (1968) sieht zwei verschiedene Gene als Ursache der Muster Gürtelbildung und dessen Ausdehnung. Dies wird durch die Tatsache unterstützt, daß eine enge Kopplung zwischen der Halbfärbung und dem E-Locus besteht, während die Gürtelzeichnung nur eine geringe Kopplung zeigt. Es konnte gezeigt werden, daß in schwarz gescheckten Rassen, wie der Rasse Meishan, durch eine Selektion auf die Ausbreitung der weißen Farbareale eine Gürtelzeichnung erzeugt werden

kann (LEGAULT, 1998). HETZER (1945) verglich bereits die Fleckenzeichnung mit der des Meerschweinchens unter Berücksichtigung des genetischen Hintergrunds des E-Locus. Er ging davon aus, daß der Einfluß kleiner, modifizierender Gene und der Umwelt die Ausdehnung des Musters mit beeinflussen. Ob auch schwarze Tiere mit weißen Extremitäten (black with white points) zu dieser Kategorie zählen, bleibt offen. HETZER (1945a) nahm an, daß die weißen Abzeichen dieses Musters aufgehellten rot gefärbten Arealen entsprechen.

Nach neuen Erkenntnissen scheint es jedoch, daß das Allel  $Be$  ein Allel der I-Serie darstellt und somit als  $I^{Be}$  bezeichnet werden müßte (Giuffra et al., 1999).

Das Hereford-Muster, mit einem weißen Kopf und pigmentiertem Torso, ordnet SEARLE (1968) dem Gen für Halffärbung zu. LEGAULT (1998) beschreibt es als den Phänotyp eines einzelnen dominanten Allels  $He$ . Weiße Kopfabzeichen können sowohl auf schwarzem wie auf rotem Hintergrund gefunden werden und zeigen eine starke Variation in der Ausdehnung. Der Phänotyp "halb gefärbt" wird durch das Gen  $He$  für Hereford-Zeichnung zumindest unterstützt. Abweichend davon wurde ein Allel der E-Serie als Ursache vermutet (LEGAULT, 1998).

Tabelle 2.7: Farballelsereien beim Schwein, modifiziert nach LEGAULT, 1998  
( ) Vererbungsmodus nicht vollständig geklärt

Locus	Allel	Phänotyp
A-Locus	$A^w$	Agouti, Bauch hell
	$(A^b)$	Agouti, Dachsgesicht
	a	Nicht agouti
	$(a^s)$	Grau
B-Locus	$(B^k)$	Rot, braun gefleckt
C-Locus	C	Vollständige Pigmentierung
	$(c^e)$	Extreme Verdünnung (schmutzig weiß)
	$(c^{ch})$	Aufhellung
D-Locus	D	Vollständige Pigmentierung
	$(d^s)$	Grau
	$(d^p)$	Verdünnung

Fortsetzung Tabelle 2.7: Farballelserien beim Schwein, modifiziert nach LEGAULT, 1998

<b>Locus</b>	<b>Allel</b>	<b>Phänotyp</b>
E-Locus	(E <sup>d</sup> )	Dominant schwarz
	E	Schwarz
	E <sup>p</sup>	Schwarz gefleckt und schwarz mit weißen Extremitäten
	E <sup>+</sup>	Wildfarben
	E	Rot
	(e <sup>h</sup> )	Gesicht weiß
	(P)	Scheckung
He-Locus	He	Gesicht weiß
	he	Vollständige Pigmentierung
I-Locus	I	Weiß
	I <sup>d</sup>	Mischung weißer und pigmentierter Haare
	I <sup>p</sup>	Scheckung
	I <sup>be</sup>	Gürtel
	I	Vollständige Pigmentierung
	I <sup>m</sup>	Schmutzig weiß
(Be-Locus)	Be <sup>w</sup>	Gürtel
	Be	Einfarbig
	Be <sup>b</sup>	Halbfärbung und evtl. Gesicht weiß
R-Locus	R	Augen und Haar pigmentiert
	r	Rote Augen, Haarfarbe aufgehellt
(Sp-Locus)	Sp	Keine Flecke
	sp	Flecke bei heterozygotem I-Locus

Anhand dieser Einteilung der Farbloci des Schweins und von Kreuzungsexperimenten wurden die wahrscheinlichen Genotypen gängiger Schweinerassen bestimmt, die in Tabelle 2.8 dargestellt sind.

Tabelle 2.8: Wahrscheinliche Genotypen domestizierter Rassen bzw. bestimmter Farbschläge des Hausschweins (nach Legault, 1998).

Rasse	Phänotyp	Genotyp
Landrasse, Edelschwein, Yorkshire	Weiß	aa II E <sup>p</sup> E <sup>p</sup> hehe bebe
Gascon, Jiaying, Large Black	Schwarz	aa ii EE hehe bebe
Meishan, Jinhua	schwarz gescheckt, Kopf schwarz	aa ii EE hehe bebe
Limousin, Sattelback	schwarz gescheckt, Kopf schwarz	aa ii EE hehe Be <sup>w</sup> be
Asiatische Rassen	schwarz gescheckt, Kopf weiß	aa ii EE HeHe bebe
Piértrain, Berkshire, Poland China	schwarz gescheckt	aa ii E <sup>p</sup> E <sup>p</sup> HeHe bebe
Duroc, Tamworth	Rot	aa ii ee hehe bebe
Hampshire, Hannover-braunsch.	schwarz, weißer Gürtel	aa ii E <sup>d</sup> E <sup>d</sup> hehe Be <sup>w</sup> Be <sup>w</sup>
	schwarz gefleckt	aa ii E <sup>p</sup> e -- --
	Grau	aa I <sup>dj</sup> EE -- --
	Schmutzigweiß	aa I <sup>dj</sup> E <sup>p</sup> E <sup>p</sup> -- --

### 2.7.2.7 Farballelerien des Menschen (*Homo sapiens*)

Gerade beim Menschen ist der visuelle Eindruck ausschlaggebend für die innerartliche Kommunikation. Während die Haarfarbe relativ konstant bleibt, unterliegt die Hautfarbe starken Veränderungen durch Umwelteinflüsse, vornehmlich der UV-Bestrahlung, und durch Alterung. In verschiedenen ethnischen Gruppen können Unterschiede in der Melanosomenmorphologie festgestellt werden. So zeigt eine stärker pigmentierte Haut einzelne große Melanosomen, während die Melanosomen hellerer Haut kleiner und weniger dicht sind und sich in Clustern zusammenlagern. In pigmentierter Haut liegt eine zehnfach erhöhte Tyrosinaseaktivität gegenüber unpigmentierter Haut vor (STURM et al., 1998). Die Haarfarbe des Menschen zeigt ähnliche Farbschattierungen, wie sie bei den anderen Säugetieren bekannt sind. Sowohl für die Haar- als auch für die Augenfarbe zeichnet sich die Tendenz ab, daß dunklere Schattierungen gegenüber helleren dominant sind (SEARLE, 1968).

**Agouti** gefärbte Haare sind beim Menschen nicht bekannt (SEARLE, 1968; KWON et al., 1994; WILSON et al., 1995). WILSON et al. (1995) führen dies auf einen großen Querschnitt der Haarfollikel zurück, da ein Agouti-Muster nur bei Haarfollikeln mit einem Querschnitt unter 100 µm zu beobachten ist. Sie gehen davon aus, daß der Agouti-Locus die Pigmentqualität beeinflusst. Eine Bänderung von Einzelhaaren, die als "pili annulati" bezeichnet werden, wird durch den Einschluß von Gas in Cortex und Medulla ausgelöst (SEARLE, 1968).

Obwohl schwarzes und braunes Eumelanin beim Menschen vorliegen, werden diese offensichtlich nicht durch Allele, die dem Braun-Locus entsprechen hervorgerufen. Der Genort, der dem **Braun-Locus** bei der Maus homolog ist löst beim Menschen eine milde Form des

Albinismus aus (rufous oculocutaneous albinism, ROCA oder Oculocutaner Albinismus Typ 3, OCA3) (STURM et al., 1998; BARSH, 1996).

Mutationen des dem **C-Locus** der Maus homologen Genort, der die Tyrosinase codiert, sind Auslöser des Typ 1 oculocutanen Albinismus (OCA1). Er folgt einem rezessiven Erbgang. Phänotypisch zeigen betroffene Menschen eine gelblich-weiße Haut, weiße Haare und rosa Pupillen, meist begleitet von Sehstörungen, Nystagmus und Ametropie. Das Haar kann eine gelbliche oder rötliche Färbung annehmen.

SEARLE (1968) beschreibt das rezessive Gen der Phenylketonurie als den einzigen Kandidaten für ein Gen der **D-Serie**. Es geht mit geistigen Defekten und heller Haar- und Augenfarbe einher. Da sich dieser Defekt beim Menschen durch eine Phenylalaninrestriktion beheben läßt, in Mäusen jedoch nicht, scheint eine wahre Homologie unwahrscheinlich.

Die Vererbung der Rothaarigkeit des Menschen wurde zu Anfang einem einzigen rezessiven Gen, das dem **E-Locus** der Maus homolog ist, zugeschrieben (SEARLE, 1968). Neuere Untersuchungen konnten darstellen, daß Mutationen des E-Locus die rote Haarfarbe tatsächlich signifikant beeinflussen. Trotzdem muß davon ausgegangen werden, daß diese Variationen für die Rotfärbung zwar erforderlich, jedoch nicht ausreichend sind, und daß weitere Gene an diesem Phänotyp beteiligt sind (BARSH, 1996; STURM et al., 1998; BOX et al., 1997).

Die häufigste Form des Albinismus beim Menschen, die auch als Tyrosinase positiver Albinismus bezeichnet wird, wird meistens durch das **Gen P**, das dem Maus-Gen für "pink-eye dilution" homolog ist, ausgelöst. Mutationen in diesem Locus bilden die Ursache für 3 Formen des Albinismus (Oculocutaner Albinismus Typ 2, OCA2; Okulärer Albinismus, OA; Brauner oculocutaner Albinismus, BOCA). Nichtpathogene Varianten dieses Gens werden in signifikant verschiedenen Frequenzen in unterschiedlichen Populationsgruppen gefunden. Dies könnte einen Hinweis darauf geben, daß das Gen auch für normale Pigmentvariationen eine Rolle spielt (STURM et al., 1998).

Auch beim Menschen sind Genorte bekannt, die zur Ausprägung einer Scheckung führen. Die Variation reicht von einer weißen Stirnlocke bis zu unpigmentierten Hautarealen auf der Stirn, dem Bauch und Knie und Oberschenkel (SEARLE, 1968; BARSH, 1996). Die Scheckung beim Menschen wird autosomal rezessiv vererbt und entspricht dem **W-Locus** der Maus. Auch hier sind in den ungefärbten Arealen keine Melanocyten nachweisbar (GIEBEL and SPRITZ, 1991).

## 2.8 Beziehungen zwischen der Farbausprägung und Leistungs- und Verhaltensmerkmalen

Das korrelierte Auftreten zweier Merkmale kann das Resultat von Pleiotropie oder Kopplung sein. Bei der Kopplung handelt es sich um die Wirkung mehrerer Gene auf unterschiedliche Merkmale. Durch die eng beieinander liegende Lokalisation dieser Gene auf einem Chromosom werden sie häufiger gemeinsam vererbt als es bei freier Rekombination der Fall wäre.

Eine getrennte Vererbung ist jedoch möglich. ANDERSSON and SANDBERG (1982) fanden drei Farblozi (To, e, Rn) in einer Kopplungsgruppe mit drei Serumproteinen (Albumin, Phosphogluconat-Dehydrogenase, Esterase) beim Pferd. Albumin Varianten werden von Züchtern bereits genutzt um homozygote Träger des Tobiano-Allels zu identifizieren (DUFFIELD and GOLDIE, 1998).

Eine pleiotrope Wirkung eines Gens tritt auf, wenn das Genprodukt in unterschiedlichen Geweben zu unterschiedlichen Ausprägungen führt. Das gleiche Genprodukt kann innerhalb der Zellen verschiedener Gewebe gebildet werden oder es wird von Zellen abgegeben und entfaltet seine Wirkung am Zielort. Als unechte Pleiotropie werden Effekte bezeichnet, bei denen durch Mutationen in bestimmten Genen ausgelöste Primäreffekte durch ihre Bedeutung in physiologischen Reaktionsketten Sekundäreffekte nach sich ziehen (SCHÖNMUTH et al., 1986). So wird die weit verbreitete Ansicht, daß helle Farbschläge mit verminderter Aggressivität einhergehen, durch den gemeinsamen Syntheseweg von Adrenalin und Dopachinon aus Dopa untermauert (LAUKNER, 1998a). Im Gegensatz zur Kopplung ist ein getrenntes Auftreten dieser Merkmale durch Rekombination nicht möglich.

Ob einer Merkmalskorrelation eine Kopplung oder Pleiotropie zugrunde liegt, ist häufig nicht bekannt und bei nicht genau meßbaren Merkmalen, wie zum Beispiel Charaktereigenschaften, schwer zu erfassen.

Bereits 1947 veröffentlichte KEELER eine Zusammenfassung über die Zusammenhänge von Fellfarbe und anderen Eigenschaften bei verschiedenen Tierarten. Danach sollen Albinos bei allen Tieren eine schwächliche Konstitution haben. Von Pferden wird gesagt, daß Palominos einfach zu handhaben sind, graue Tiere zuverlässig arbeiten, Braune und Fuchse das größte Stehvermögen besitzen, Rappen ein ruhiges und Fuchse ein ungezügelteres Temperament besitzen. Das schwarze Rind soll zahm und das gescheckte wild sein, während rote Rinder die dickste Haut haben. Unpigmentierte Haut reagiert beim Rind, beim Schwein und beim Schaf auf den Verzehr bestimmter Pflanzen. Agouti gefärbte Wildschweine zeigen eine relative Resistenz gegenüber *Bacillus suisepiticus*. Dem rotgefärbten Hund wird eine zierlichere Gestalt und Nervosität nachgesagt, weiße Hunde sind sehr zahm, schwarze und braune sehr agil. Für Fuchs, Eichhörnchen und Nerz gilt, daß helle Farbschläge zahmer sind als dunkle. Schokoladen- oder zimtfarbene Kaninchen, Ratten und Mäuse erreichen eine größere Körpergröße. Beim Menschen wird eine erhöhte Tuberkulose-Rate und eine verminderte Verwertbarkeit von Vitamin A bei blonden Menschen beschrieben. Rothaarige Menschen zeigen eine hohe Resistenz gegen Tuberkuloseinfektionen (BOGEN, 1941), jedoch auch eine verstärkte Blutungsneigung und erhöhte Narkoseanfälligkeit. Von all diesen Berichten zitieren viele persönliche Eindrücke und Gespräche des Autors, so daß sie nicht als wissenschaftlich fundiert betrachtet werden können und auch kontrovers diskutiert wurden (SLOAN, 1949; WORTH ESTES, 1948).

Bereits im 18. Jahrhundert wurde die weiße Farbe beim Schwein bevorzugt, von roten Schweinen glaubte man, daß sie die Masern übertragen könnten, und schwarze Schweine

sollen eine Tendenz zu blauem Fleisch gehabt haben (MONCRIEFF, 1996). Johann Heinrich Zedler schreibt in seinem "Großen vollständigen Universallexikon aller Wissenschaften und Künste" (1732-1754), daß schwarze Schweine dauerhafteres und derberes und weiße Tiere ein zarteres Fleisch besitzen, während das Fleisch roter Schweine leicht finnig wird (DANNENBERG, 1990). Bis 1924 blieb sogar die Ansicht verbreitet, daß schwarze Schweine schwarzes Fleisch hervorbringen (SAMBRAUS, 1994). Noch heute ist die Farbe der Schweine von Interesse für die Verpackungsindustrie, für Schlachtkörper farbiger Schweine können bis über ein Dollar pro Tier abgezogen werden (ROTHSCHILD and PLASTOW, 1998). Auch beim Rind können Abzüge für bestimmte Farbphänotypen auf Viehmärkten beobachtet werden (GROSZ and MACNEIL, 1999)

Neben diesen meist überlieferten Berichten existieren auch exakte wissenschaftliche Untersuchungen zur Beziehung zwischen Farbphänotypen und anderen Merkmalen, vor allem der Reproduktion, des Wachstums und des Verhaltens.

### **2.8.1 Einfluß von Farbgenen auf Reproduktionsmerkmale**

Anhand von 4239 erstlaktierenden Rindern untersuchten BECERRIL et al. (1993) den Einfluß des prozentualen Weißanteils des Holsteinischen Rinds auf Produktions- und Reproduktionsmerkmale unter subtropischen Bedingungen. Sie fanden signifikante Zusammenhänge zwischen dem Weißanteil und Milchproduktion, Fett- und Proteingehalt und der Interaktion von Kalbesaison und Fettgehalt. Weiße Kühe produzieren demnach mehr Milch, und die Reproduktionsmerkmale schwarzer Kühe waren tendenziell schlechter. Für alle Merkmale wurde ein Anstieg der Heritabilität festgestellt, wenn der Weißanteil in das Modell miteinbezogen wurde. Dies trifft jedoch nur für extreme Klimabedingungen zu. Sind diese nicht gegeben, spielt der Weißanteil keine bedeutende Rolle (BECERRIL et al., 1996).

Auch für eine Population der Afrikanische Zwergziege konnte ein Einfluß der Fellfarbe auf Reproduktionsmerkmale dargestellt werden. Die Fertilitätsrate, Fruchtbarkeit und Vermehrungsrate stiegen mit der Pigmentierung. Zugleich sank das Alter der Erstgeburt. Schwarze Ziegen zeigten außerdem die größte Wurfgröße, gefolgt von gefleckten Tieren. Auch das Geburtsgewicht und das Gewicht beim Absetzen waren auf diese Weise betroffen. Selbst die Mortalitätsrate war bei pigmentierten Tieren geringer (EBOZOJE et al., 1998). Ein ähnlicher Effekt der hellen Farbe beim Schaf wurde von ADALSTEINSSON (1991) und anderen Autoren dargestellt. Mehrere Allele des Agouti-Locus sind verbunden mit einer herabgesetzten Fruchtbarkeit und Vitalität (ADALSTEINSSON, 1991; OZOJE, 1998; SPONENBERG et al., 1996b).

Die Steroidgenese des Hodens von Maus, Ratte und Hamster wird durch Farbgene beeinflusst (AMADOR et al., 1984, 1988, 1996). Beim Nerz ist der dunkle Phänotyp häufig mit Infertilität durch mangelnde GnRH Sekretion oder durch autoimmune Orchitis verbunden. Der beige-graue Farbschlag (opal) des Nerz zeigt eine signifikant höhere Progesteron- und Testosteronkonzentration gegenüber allen anderen Farbschlägen (AMADOR et al., 1996). Die Sperma-

qualität schwankt zwischen den Farbvarianten und ist am höchsten bei pastelfarbenen und am niedrigsten bei "saphirblauen" Nerzen.

Bei den weiblichen Tieren zeigen dunkle Nerze die meisten und silberblaue Tiere die wenigsten Gelbkörper. Der homozygote Genotyp rezessiver heller Farbvarianten geht meist mit verminderter Fertilität, teilweise ausgelöst durch Mißbildungen von Uterus, Cervix und Vagina und verringerter Vitalität der Nachkommen einher (SUNDQVIST et al., 1989; BORODIN et al., 1995; TRAPEZOV, 1997a,b).

Das Allel  $p^s$  (p-sterile) des P-Locus der Maus führt in homozygoten Genotypen zu geringer Körpergröße, nervöser Verhaltensweise, Zahnstellungsanomalien, frühzeitiger Altersschwäche und Sterilität der männlichen Tiere (SIDMAN, 1965b). Die Sterilität geht teilweise mit schlechter Libido einher, wird aber hauptsächlich durch abnorme Spermien hervorgerufen (RINCHIK, 1994).

Der Farbtyp "taupe" (Farbaufhellung) der Maus bewirkt im homozygoten Genotypen beim weiblichen Tier eine erhöhte Frühsterblichkeit der Feten und der geborenen Jungtiere durch unterentwickelte Zitzen (FIEDLER, 1952).

Durch eine Selektion auf Wurfgröße und Wurfmasse am ersten Lebenstag bei der Maus konnten SCHÜLER und BACHNICK (1979) eine Überlegenheit der wildfarbenen Tiere für die Fruchtbarkeitsmerkmale und eine Überlegenheit der albinotischen Tiere für die Fruchtbarkeitsmerkmale unter Brunstsynchronisation darstellen.

Die Silbervariante des Meerschweinchens bewirkt neben einer erhöhten Mortalität und einer Anämie eine Sterilität der männlichen Tiere, die Hoden sind verkleinert und eine Spermatogenese findet nicht statt (WRIGHT, 1959a, b).

Bei Hühnern existiert eine geschlechtsgebundene Albinismusform, die mit reduzierter Schlupffähigkeit und erhöhter Kükenmortalität einhergeht (BARTELS und WEGNER, 1998).

### **2.8.2 Einfluß von Farbgenen auf Wachstumsmerkmale**

Mäuse des homozygot rezessiven Genotyps mm des Farblocus "misty" zeigen eine signifikant verminderte Körpermasse, Körperlänge und vermindertes inguinale Fettgewebe. Sie bilden am ersten Lebenstag kein braunes Fettgewebe aus und haben eine verlängerte Gerinnungszeit (TRUETT et al., 1998) durch einen verminderten Gehalt an Adenosin-Diphosphat in den Blutplättchen. Für das verminderte Wachstum übermäßig dendritischer Melanocyten, die eine Melaninüberproduktion zeigen, könnte der Austritt toxischer Melaninvorstufen (Dihydroxyindol) verantwortlich sein (SVIDERSKAYA et al., 1998).

Allele des Genorts "piebald" (S) der Maus bewirken in heterozygoten Genotypen vermindertes Wachstum und herabgesetzte Vitalität (SEARLE, 1968). Das gleiche gilt für die "piebald" Mutation des Goldhamsters (FOOTE, 1949). Mitunter treten in weiblichen Tieren Anomalien des Urogenital-Traktes auf (ORSINI, 1952).

Nach GRÜNEBERG (1952) haben die Allele *b* (brown), *d* (dilution), *p* (pink-eye dilution) und "pallid" der Maus einen Effekt auf das Wachstum. GREEN (1933) fand, daß braune Mäuse signifikant schwerer sind als schwarze und nicht-agouti gefärbte Tiere schwerer als agouti-farbene. Den Einfluß der Braunfärbung führt er auf eine Kopplung zwischen dem B-Locus und den Wachstumsmerkmalen zurück (GREEN, 1935a, b). CASTLE (1936) bestätigte seine Ergebnisse. Ähnliche Zusammenhänge konnte er für die Ratte und das Kaninchen darstellen (CASTLE, 1941). Er geht davon aus, daß die Farbgene einen direkten Einfluß auf das Wachstum ausüben.

In einer Kreuzung von Schweinen der Rassen Meishan, Edelschwein und Piétrain konnte BOZION (1989) einen signifikanten Einfluß der Fellfarbe auf die Zitzenanzahl, das Alter bei Erreichen des Mastendgewichtes (100 kg) und die durchschnittliche tägliche Zunahme darstellen. Dabei zeigten Schweine des Farbschlages schwarz oder schwarz mit weißen Abzeichen mehr Zitzen als weiße Tiere, schwarze Tiere hatten eine geringere Zunahme und erreichten das Schlachtgewicht 2 bis 6 Tage später gegenüber gescheckten Tieren. Die durchschnittliche Rückenspeckdicke war bei weißen und gescheckten Tieren tendenziell größer als bei schwarzen Tieren.

SCHLEGER (1962) fand einen Zusammenhang zwischen der Farbintensität rot gefärbter Rinder und der Körpermassenzunahme. Die tägliche Zunahme des Rindes wird durch dunkle Fellfarben negativ beeinflusst (REINSCH et al., 1999a). Demgegenüber konnte CONRAD (1990) keinen Zusammenhang zwischen dem Schwarzanteil bei Rindern und der Körpermassenzunahme nachweisen.

In Soay Schafen wird ein geringer Körperwuchs und eine verminderte Vitalität bei Tieren des Genotypen  $B^{b}B^{b}$  verzeichnet (SPONENBERG, 1997a).

Haushuhn-Albinos leiden oft unter Kümmerwuchs und herabgesetzter Vitalität (BARTELS und WEGNER, 1998).

### **2.8.3 Einfluß von Farbgenen auf Verhaltensmerkmale**

Die Erscheinung neuer Farbschläge und Veränderungen im Reproduktionsverhalten im Verlauf der Domestikation führt BELYAEV (1969) auch auf einen direkten Einfluß der Selektion des Menschen auf Zahmheit der Tiere zurück. Die Selektion wirkt dabei auf Regulationsmechanismen, wie das neuroendokrine System, das die Embryonalentwicklung und genetische Prozesse beeinflusst. Die Ausbildung eines weißen Stirnflecks erscheint bei der Selektion auf Zahmheit bei der Ratte, dem Fuchs und dem Nerz. Daß es sich hier nicht nur um die Ausspaltung bereits vorhandener rezessiver Mutationen handelt, konnte durch eine unvollständig dominante Vererbung des Merkmals demonstriert werden (TRUT, 1996, 1998). Beim Nerz entstanden zwei neue Farbphänotypen ("black crystal" und "silvery") im Verlauf der Selektion auf Zahmheit. Beide gehen mit der Depigmentierung von Fellarealen einher (TRAPEZOV, 1997a, b).

BÜNGER et al. (1987) untersuchten die Laufleistung verschieden gefärbter Mäuse und stellten eine deutlich verminderte Laufleistung bei albinotischen Mäusen fest. Ähnlich sind die Ergebnisse von DEFRIES (1969), der bei albinotischen Mäusen eine reduzierte open-field-Aktivität sowie eine erhöhte Defäkationsrate darstellen konnte. Für das Verhaltensmerkmal „Jungtiere in das Nest zurückbringen“ zeigten sich Albino-Mäuse überlegen (SCHÜLER und BACHNICK, 1979). Nicht-agouti Mäuse und Ratten sind weniger aggressiv und aktiv und putzen sich häufiger. HAYSSEN (1997) geht davon aus, daß die Melanocortine hier eine neuromodulatorische Wirkung auf das Verhalten und die Physiologie ausüben. Der Einfluß von Farbloci auf die Biosynthese der Neurotransmitter Serotonin und Dopamin steht damit in direktem Zusammenhang (POPOVA et al., 1998).

Eine Zusammenfassung über den Zusammenhang zwischen den Farbphänotypen verschiedener Tierarten und Leistungsmerkmalen beziehungsweise Verhaltensmerkmalen ist in Tabelle 2.9 dargestellt.

Tabelle 2.9: Übersicht über Beziehungen zwischen der Fellfarbe und Leistungsmerkmalen

Tierart	Genort	Phänotyp	Leistungsmerkmal	Quelle
Rind		Weißanteil ↑	Milchmenge ↑, Reproduktion ↑	BECERRIL et al., 1996
Ziege		dunkle Färbung	Reproduktion ↑	EBOZOJE et al., 1998
Schaf		dunkle Färbung	Reproduktion ↑	ADALSTEINSSON, 1991
Maus, Ratte, Hamster, Nerz		dunkle Färbung	Steroidgenese ↓, Spermaqualität ↓, weibl. Fertilität ↑	AMADOR et al., 1996; SUNDQVIST et al., 1989; BORODIN et al., 1995
Maus	pink-eye-dilution	Farbaufhellung	Sterilität, Gaumenspalte	SIDMAN, 1965a+b; RINCHIK, 1994
Hamster	ruby eye-dilution	Farbaufhellung	Infertilität	SEARLE, 1968
Maus	taupe	Farbaufhellung	Gesäugemißbildung	FIEDLER, 1952
Maus		agouti; albino	Fruchtbarkeit ↑	SCHÜLER und BACHNICK, 1979
Meerschwein		silber	Sterilität	WRIGHT, 1959a+b
Huhn	albino	albino	Schlupffähigkeit reduziert	BARTELS und WEGNER, 1998
Maus	misty	Farbaufhellung	Wachstum ↓	TRUETT et al., 1998
Maus, Hamster	piebald	Scheckung	Wachstum ↓	SEARLE, 1968; FOOTE 1949
Maus	Brown, dilution, pink-eye, pallid	Farbaufhellung	Wachstum ↑	GRÜNEBERG, 1952; FELDMANN, 1935; GREEN, 1933; 1935a+b
Schwein		Scheckung	Massenzunahme ↑	BOZION, 1989
Rind		Farbaufhellung	Massenzunahme ↑	REINSCH et al., 1999
Schaf		Farbaufhellung	Wachstum ↓	SPONENBERG, 1997a
Fuchs, Nerz		helle Farbschläge, Stirnfleck	Zahmheit ↑, Reproduktion ↓	BELYAEV, 1969; TRUT, 1996; 1998
Maus	albino	albino	Laufleistung ↑	BÜNGER et al., 1987

## 2.9 Beziehung zwischen der Farbausprägung und pathologischen Veränderungen

Der Übergang von Variationen in den Leistungsmerkmalen zu pathologischen Veränderungen ist in vielen Fällen fließend. Oft wird eine Abstufung in der Ausprägung durch mehrere Allele des gleichen Genorts hervorgerufen (zum Beispiel beim Steel-Locus der Maus). Hinzu kommt, daß korrelierte Merkmale, die bei der einen Tierart gravierende Veränderungen aufweisen, bei anderen Tierarten weniger betroffen sind. Es ist vorstellbar, daß sie sich mitunter im subklinischen Bereich befinden, und nicht als pathologisch erkannt werden. Dabei kommt der Ausbildung weißer Fellareale eine besondere Bedeutung zu, da hier der gemeinsame Ursprung von Melanocyten und Nervenzellen und die zeitgleiche Migration von Keimzellen und Melanoblasten an ihren letztendlichen Bestimmungsort deutlich wird. Zwei Drittel aller Effekte, die mit Pigmentmangel verbunden sind, sind im homozygoten Genotypen letal oder subletal (SEARLE, 1968). Allein bei der Maus, bei der die meisten Farbgene mit korrelierten Merkmalen untersucht wurden, sind 13 Genorte bekannt, die, verbunden mit der Ausprägung weißer Flecken, zu pathologischen Veränderungen führen.

### 2.9.1 Ausbildung eines Megacolons

Das Scheckungsalles **s** (piebald spotting) der Maus verursacht unregelmäßige weiße Flecke, mit Hilfe modifizierender Gene entsteht ein vollständig weißer Phänotyp. Die weißen Körperregionen enthalten keine Melanocyten. Die Tiere neigen zu der Ausbildung eines Megacolons, das zu Unterentwicklung und Teilnahmslosigkeit bis hin zum Tod betroffener Tiere führt. Die Ausbildung eines Megacolons wird durch einen Defekt des Auerbachschen Plexus (Agangliose) hervorgerufen (SIDMAN, 1965a; SEARLE, 1968). Es wurden weiterhin eine Verkleinerung (Anisokorie) und ein Pigmentmangel der Iris festgestellt (BIELSCHOWSKY and SCHOFIELD, 1962; SEARLE, 1968).

Auch der Genort **ls** (lethal spotting) der Maus bewirkt eine verminderte Melanocytenproduktion und die Ausbildung eines Megacolons durch mangelnde Darminnervation. Selbst nicht-epidermale Gewebe wie die Chorioidea, das Innenohr und das Bindegewebe der Beinmuskulatur zeigen einen Pigmentmangel (MAYER and MALTBY, 1964). Die Tiere sterben größtenteils im Absetzalter (SEARLE, 1968).

Angeborene Agangliose, Ausbildung eines Megacolons und Letalität verbunden mit dem weißen Phänotyp ist auch bei der Ratte für den Genort "spotted lethal" bekannt (GARIEPY et al., 1996, 1998).

Bei Pferden der Rasse American Paint Horse, aber auch bei anderen Rassen, die auf Scheckfärbung selektiert werden, sterben weiß geborene Fohlen innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt an einer Obstipation, die durch mangelnde Darminnervation hervorgerufen wird. Dieses als "lethal white foal syndrome" (LWFS) bezeichnete Krankheitsbild beinhaltet

weiterhin eine blaue Augenfarbe und Taubheit der Tiere (SANTSCHI et al., 1998; METALLINOS et al., 1998).

Einen ähnlichen Effekt zeigen Schafe des homozygoten Genotyps für "afghan letal". Die Tiere sind vollständig weiß gefärbt und sterben kurz nach der Geburt durch gastrointestinale Störungen. Auch die hell gefärbten Tiere, die homozygot für das "roan" Allel sind, sterben durch Störungen der gastrointestinalen Innervation (SEARLE, 1986; SPONENBERG, 1997a).

Bei Kaninchen des Farbschlages Weißscheckung zeigten sich signifikant erhöhte Netto-Darmgewichte und Darmfüllungszustände, insbesondere im Dickdarmbereich. Diese deuten auf die Tendenz dieser Tiere zu Darmmotilitätsstörungen und Obstipationen hin (WIEBERNEIT et al., 1991).

Das entsprechende Krankheitsbild beim Menschen ist die Hirschsprungsche Krankheit oder das Shah-Waardenburg-Syndrom, eine angeborene Agangliose des distalen Intestinaltraktes (TANAKA et al., 1998).

### 2.9.2 Deformationen des Innenohrs und des Auges

Der Genort **Sp** (splotch) der Maus löst eine weiße Sprenkelung des Bauchs und der Gliedmaßen aus. Homozygote Tiere sterben am 14. Tag der Foetalentwicklung und zeigen Deformationen der Spinalganglien und des Innenohrs. Überlebende Tiere bilden eine caudale Rachischisis aus (SEARLE, 1968; DICKIE, 1964).

Auch der Pleiotropismus der **Va** Mutante der Maus umfaßt weiße Flecken, Aufhellung der Farbe und das Walzer-Schüttler-Syndrom. Dieses äußert sich in Zwangsbewegungen, Kopfschütteln und Taubheit aufgrund einer Cochleadegeneration und Zellreduktion im Vestibularganglion. Weiterhin besteht eine Neigung zu epileptiformen Anfällen. Die meisten Tiere sind steril. Die zentralnervösen Störungen erinnern an die "Wiener Weiß" Farbvariante des Kaninchens, bei der epileptiforme Anfälle ebenfalls mit Weißfärbung einhergehen (SIDMAN, 1965a; SEARLE, 1968).

Der Farbtyp "pallid" der Maus ähnelt dem Phänotyp des P-Locus, führt jedoch durch Fehlen von Gehörknöchelchen des Utriculus zu Störungen von Gleichgewichtsreaktionen (SIDMAN, 1965a; SEARLE, 1968).

Die Mutationen des Mikrophthalmie-Locus (**Mi**) der Maus gehen mit Störungen des Skeletts (Osteopetrosis), Innenohr- und Zahnanomalien, verminderter Fertilität und Verkleinerung der Augäpfel einher. Mitunter ist die Verkleinerung der Augäpfel so extrem, daß diese Tiere die Augen nicht öffnen. Die Tiere sterben im Absetzalter aufgrund gestörter Knochenabsorption, so daß der Durchbruch der Zähne nicht stattfinden kann. Weitere Allele hellen lediglich die Fell- und Augenfarbe auf und führen zu weißen Flecken bis hin zum vollständigen Pigmentmangel (SEARLE, 1968; ZIMRING et al., 1996).

GRÜNEBERG (1952) beschreibt einen weiteren Genort der Maus, grey-lethal (**gl**), der ebenfalls durch pleiotrope Wirkung auf die Skelett- und Zahnentwicklung gekennzeichnet ist. Homozygote Tiere sterben kurz nach dem Absetzen durch Verhungern, da die Zähne nicht durchbrechen und eine Neuralgie des Nervus trigeminus vorliegt.

Die angeborene einseitige oder beidseitige Taubheit des Hundes in Zusammenhang mit weißer Fellfarbe und blauer Augenfarbe ist häufig mit den Allelen des S-Locus des Hundes verbunden, die eine Scheckung auslösen. Vor allem in der Dalmatinerzucht konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Taubheit und der blauen Augenfarbe sowie zunehmender Weißfärbung dargestellt werden (FAMULA et al., 1996; GREIBROKK, 1994; LAUKNER, 1998b; BARTELS und WEGNER, 1998). Ursächlich ist eine Stria vascularis Degeneration des Innenohrs durch mangelhafte Ansiedelung von Melanocyten, die eine bisher noch ungeklärte essentielle Rolle in der Ausbildung von Stria und Cochlea spielen (CATTANACH, 1999).

Beim Merle-Syndrom des Hundes erzeugt der homozygote Genotyp des M-Locus neben dem Phänotyp des Weißtigers nahezu immer Anomalien des Auges, des Gehörs und des Gleichgewichtsorgans sowie Fruchtbarkeitsstörungen (LAUKNER, 1998b; BARTELS und WEGNER, 1998).

In einer Studie von GAIDDON et al., (1995) bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Fellfarbe und dem Auftreten der progressiven Retinaatrophie (PRA) des Pudels. Dunkle Farbschläge (schwarz und grau) waren demnach häufiger betroffen als helle (apricot oder weiß).

Für die Katze ist die Verbindung von dominant weißer Fellfarbe (W), blauer Augenfarbe und angeborener Taubheit ebenfalls bekannt (FAMULA et al., 1996; BARTELS und WEGNER, 1998). Es wurden Degenerationen der Cochlea-Ganglien und der Stria vascularis festgestellt. Den Tieren fehlt überdies das Tapetum Lucidum des Auges, so daß sie ein eingeschränktes Dämmerungssehen aufweisen. Auch bei den weißen Hedlundnerzen wird angeborene Taubheit beschrieben (SEARLE, 1968; BARTELS und WEGNER, 1998).

Gelegentlich geht auch die Overo-Scheckung des Pferdes mit Taubheit einher, besonders bei Tieren mit einem hohen weiß-Anteil (BOWLING, 1996).

Beim Menschen ist das Waardenburg-Syndrom II durch Pigmentationsstörungen und Taubheit charakterisiert (PRICE et al., 1998).

### 2.9.3 Anämie-Syndrome

Die Allele der **W**-Serie der Maus verursachen dominant weiße Flecke und Aufhellung des Fells sowie eine makrozytäre Anämie. Homozygote Tiere sind weiß und leiden an schwerer Anämie mit tödlichem Ausgang. Ein Allel ist verantwortlich für eine Unfruchtbarkeit, die durch eine verhinderte Vermehrung der Primordialkeimzellen hervorgerufen wird (AMADOR et al.,

1984). Obwohl sich das Gehirn und das Rückenmark normal entwickeln, zeigen die Tiere verminderte Lern- und Gedächtnisleistung (BROUDY, 1997).

Mutationen des Steel-Locus (**SI**) erzeugen ebenfalls eine Aufhellung des Fells und weiße Flecke. Der homozygote Genotyp ist meist bereits pränatal letal aufgrund einer schweren Anämie. Die letale Auswirkung manifestiert sich in unterschiedlichen Embryonalstadien von der Implantation bis zum 15. Embryonaltag (BEDELL et al., 1996b). Für weitere Allele sind die Tiere in der ersten bzw. zwischen der zweiten und sechsten Lebenswoche betroffen. Lebensfähige Varianten bei gleichem Phänotyp sind vollständig oder größtenteils steril (AMADOR et al., 1988).

Bei heterozygoten Genotypen sind eine mittelgradige makrozytäre Anämie, eine verminderte Keimzellrate (SEARLE, 1968) und eine reduzierte Vitalität (BEDELL et al., 1996b) zu finden.

In **f** (gebogener Schwanz, Anämie) homozygoten Mäusen entsteht bereits im Embryonalstadium eine Anämie mit freiem Eisen in den Erythrocyten (Siderocyten). Spätere Effekte beinhalten die Brücken- und Knickbildung zwischen Wirbelkörpern und die Ausbildung weißer Flecke an Bauch, Schwanz und den Füßen (SEARLE, 1968).

Die Merkmalskombination weiße Flecke, Anämie und Letalität im homozygoten Genotypen ist auch für die Wühlmaus, die Baumwollratte und den Rotfuchs bekannt (SEARLE, 1968).

Beim Pferd wird die homozygote Letalität nicht nur für den W-Locus (Weiß geborene), sondern auch für den Rn-Locus (roan, unveränderliche Schimmelzeichnung) beschrieben (KRÄUSSLICH, 1996).

CHARLIER et al. (1996) vermuteten, daß der Steel-Locus der Maus mit dem Roan-Locus des Rindes homolog sein könnte. Die Allele des Roan-Locus erzeugen einen schwarzen, blauen oder weißen Phänotyp bei der Rasse Blaue Belgier. Der Roan-Locus ist Auslöser der White-Heifer-Disease, bei der durch Fehlentwicklungen der weiblichen Geschlechtsorgane bei weißen Tieren Vagina und Uterus nur teilweise oder gar nicht angelegt sind. Eine Verbindung des Roan-Locus zu hämatologischen Merkmalen ist jedoch nicht bekannt.

Die Mutationen "beige" und "pearl" der Maus stellen Modelle für die menschlichen Erkrankungen Chédiak-Higashi-Syndrom (CHS) und Hermansky-Pudlak-Syndrom (HPS) dar. Charakteristisch ist die Bildung von Riesenvesikeln der Lysosomen, Melanosomen und zytolytischen Granula (PEROU et al., 1996).

Beim CHS ist das leukozytäre Blutbild befallen. Es wird beim Menschen als rezessives, letales Merkmal vererbt, betroffene Personen sterben meist vor dem 7. Lebensjahr. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch reduzierte Pigmentierung der Augen und der Haare, Photophobie, Nystagmus, granuläre Einschlüsse in den Leukocyten und Anfälligkeit für pyogene Infektionen (INTRONE et al., 1999).

Das Hermansky-Pudlak Syndrom (HPS) des Menschen geht mit Gerinnungsstörungen, Albinismus und Lungenfibrose einher. Nierenversagen und Kardiomyopathien sind mögliche Begleiterscheinungen (SAGAI et al., 1998).

Das homologe Krankheitsbild existiert beim Aleutennerz, der Perserkatze, beim Rind, beim Schwein, bei der Ratte, beim Fuchs und selbst beim Killerwal (SEARLE, 1968; PEROU et al., 1996; SWANK et al., 1996).

Auch beim Hund wird eine ähnliche Erbkrankheit, die zyklische Hämatopoese, beschrieben. Eine silbergraue Färbung ist verbunden mit periodischer Verringerung der neutrophilen Granulocyten, Erythropenie, Thrombopenie und daraus resultierender Blutgerinnungsstörung und erhöhter Infektanfälligkeit. Meist sterben die Tiere kurz nach der Geburt, (LAUKNER, 1998). Als Basisdefekt wird bei allen von einer Membranbildungsstörung ausgegangen.

### 2.9.4 Neurologische Defekte und Skelettmißbildungen

Der **Mo**-Locus (mottled) der Maus löst zwei- oder mehrfarbige Scheckungsmuster aus. Diese werden X-chromosomal vererbt, so daß sie vor allem für männliche hemizygot und weibliche homozygot Tiere korrelierte Effekte zeigen. Betroffene männliche Tiere sterben meist bereits im Foetalstadium ab oder bilden einen leichten Tremor und einen unkoordinierten Gang aus. Alle Tiere neigen zur Ausbildung von Klumpfüßen sowie unregelmäßigen Knochenwucherungen im Bereich der Wirbelsäule, der Rippen, des Brustbeins und in anderen Regionen. (LYON, 1960; SEARLE, 1968).

**Blo** (blotched) gehört zur Mo-Serie und ruft mildere Effekte hervor, die sich in einer verminderten Lebensfähigkeit und Fruchtbarkeit manifestieren. Phänotypisch führt Blo zu einer Aufhellung des Fells (SEARLE, 1968).

Tortoiseshell (**To**) ist ein weiteres geschlechtsgebundenes Gen mit letaler Auswirkung im homozygoten Genotyp. Das Scheckungsmuster ist eine Mischung aus schwarzen, braunen, gelben, grauen und weißen Haaren. Es wurden leichte Defekte des Gliedmaßenskeletts festgestellt (DICKIE, 1954; SEARLE, 1968).

Die letale Mutante **d<sup>l</sup>** des Dilution-Locus ist anhand der Fellfarbe nicht von der dazu gehörigen blauen Verdünnung zu unterscheiden. Tiere, die für **d<sup>l</sup>** homozygot sind, entwickeln einen Opisthotonus, Ataxie und schwere Krampfanfälle nach Beginn des Laufenlernens, die im Absetzalter zum Tod des Tieres führen (OHNO et al., 1996). KELTON (1961b) fand eine ausge dehnte Demyelinisierung bestimmter Nervenabschnitte in **d<sup>l</sup>** homozygoten Mäusen. HUANG et al. (1998a, b) nehmen jedoch an, daß Defekte des glatten endoplasmatischen Reticulums in Nervenzellen das Krankheitsbild verursachen.

Eine Mutation an einem weiteren Locus kann den Effekt der D-Serie auf die Melanocyten wieder aufheben und wird demzufolge als "dilute supressor (dsu)" bezeichnet. Der neurologische Defekt bleibt jedoch bestehen (JACKSON, 1991).

Eine ähnliche Erkrankung ist bei der Ratte für den Genort „dop“ (dilute-opisthotonus) bekannt (OHNO et al., 1996).

Beim Hund wurde ein Syndrom beschrieben, bei dem eine Aufhellung der Fell- und Augenfarbe mit einer Degeneration der Purkinje Zellen einhergeht. Begleitet von Ataxie, Unfähigkeit zu saugen und zu stehen, spasmodischen Bewegungen, Kümmerwuchs und Opisthotonus im Verlauf der ersten Lebenswochen, wurde eine Verkleinerung des Cerebellums und eine Nekrotisierung der Purkinje Zellen sowie eine unregelmäßige Verteilung der Melaningranula und Makromelanosomenbildung nachgewiesen. Ein entsprechendes Krankheitsbild wurde auch für die Katze beschrieben (CHIEFFO et al. 1994).

Ähnliche Erkrankungen des Menschen, die mit Bindegewebsstörungen, hyperelastischer Haut, Hernien, Blasendivertikeln, Skelettmißbildungen, Hypothermie, Hypopigmentierung und neurologischen Defekten einhergehen, werden in der starken Form als Menke-Syndrom und in der milden Form als Occipital-Horn-Syndrom bezeichnet (DAS et al., 1995).

Auch bei der Phenylketonurie des Menschen prägen eine schwere geistige Retardierung und eine Aufhellung der Haarfarbe das Krankheitsbild (SIDMAN, 1965b; SEARLE, 1968).

Für den Genort „piebald“ des Menschen wurde in einer betroffenen Familie mit großflächigen unpigmentierten Hautarealen geistige Zurückgebliebenheit und eine Fehlfunktion des Kleinhirns festgestellt. Ein einziger Fall eines wahrscheinlich homozygoten Piebald-Genotypen war mit vollständiger Depigmentierung von Haut und Haaren und schwerer geistiger Behinderung verbunden (FLEISCHMANN et al., 1991; FLEISCHMANN, 1993). In einer der untersuchten Familien litt ein Großteil der Betroffenen unter lebenslangen Obstipationen, so daß eine Störung der Migration der Ganglienzellen des Darms vermutet werden kann (GIEBEL and SPRITZ, 1991).

### **2.9.5 Hautveränderungen**

Die Farbmutantanalopezie oder CDA (Color dilution alopecia) des Hundes betrifft Tiere des blauen Farbschlages. Klinisch äußert sich die Erkrankung durch Haarausfall, Ekzeme, Hyperkeratose und übermäßiger Talgproduktion. Betroffen sind nur die blauen Fellareale. Bei der "Black-hair-Folikeldystrophie" handelt es sich offensichtlich um einen Subtyp der CDA hier sind die schwarzen oder braunen Fellareale betroffen (LAUKNER, 1998b; SCHMUTZ et al., 1998).

Graue Pferde neigen verstärkt zur Melanombildung im Schweif- und Kopfbereich. Meist handelt es sich um benigne Tumore (BOWLING, 1996).

DISTL et al. (1998) berichten, daß die weiße Farbe des Schweins die Bildung maligner Melanome unterdrückt.

Beim Rind führen große Flächen weißen Fells zur Photosensitivität, einer entzündlichen Veränderung der Haut, die durch die Einwirkung von UV-Strahlen auf vom Tier aufgenommene oder selbst produzierte chemische Substanzen entsteht (REINSCH et al., 1999).

Albinismus ist häufig verbunden mit Photophobie, Nystagmus und Hautkrebs (SEARLE, 1968; BARTELS und WEGNER, 1998). Die bei weißhäutigen Menschen erhöhte Melanominzidenz stellt einen ebensolchen Sekundäreffekt der Farbe dar (MÜLLER et al., 1995).

LONGLEY et al. (1996) fanden eine Mutation des „piebald“- Gens in Mastzellen von Neoplasien, die durch eine Ansammlung von Mastzellen als Mastocytose bezeichnet werden. Auf die Haut beschränkt, sind sie mit einem Anstieg epidermalen Melanins verbunden, können jedoch auch in der aggressiven Form auf andere Organe übergreifen und zeigen dann auch hämatologische Abweichungen. Auch Neoplasien von Interstitialzellen und gastrointestinale Tumore sind mit Mutationen des „piebald“ Locus verbunden (ANDERSSON, 1998).

### 2.9.6 Letalität und verminderte Vitalität

Letale Auswirkungen von Farbgenen wurden beim Schwein für das Gen „spotted“ (NIKITIN et al., 1996), beim Fuchs für das Gen „shadow“ (FILISTOWICZ et al., 1997) und für die Gene **Rw** (rump white) und **Ph** (patch) der Maus (SEARLE, 1968; Grosz and MACNEIL, 1999) beschrieben.

Ein Zusammenhang zwischen der grauen Fellfarbe beim Pferd und der pränatalen Vitalität wird bei Orlov-Trabern von KNYAZEV et al. (1999) beschrieben. NIKITIN et al. (1996) berichten von einem Albinismus beim Schwein und schreiben ihm eine verminderte Vitalität zu.

### 2.9.7 Diabetes mellitus

Bereits 1946 beschreiben DICKIE and WOOLLEY bei der Maus den Zusammenhang zwischen dem Allel  $A^y$  des Agouti-Locus und der gelben Fellfarbe, Letalität im homozygoten Genotypen sowie Körperverschmälerung im Adultstadium und erhöhtem Längenwachstum in heterozygoten Tieren. Hinzu kamen eine Insulinresistenz, eine erhöhte Tumoranfälligkeit und verminderte Fertilität (SILVERS, 1979; NAGGERT et al., 1997; MILTENBERGER et al., 1997).

Ursache der Körperverschmälerung ist eine durch das Agouti-Allel ausgelöste Insulin-Sekretion. Daraus entstehen Gewichtszunahme, Insulinresistenz und Hyperglykämie, die in einem Insulin unabhängigen Diabetes mellitus münden (MYNATT et al., 1997). Unterstützend wirkt dabei eine intensivierete Futtermittelverwertung (DICKIE and WOOLLEY, 1946; MILTENBERGER et al., 1997; WOLFF et al., 1999) und eine um das sechsfache erhöhte Lipogenese-Rate der Leber (MILTENBERGER et al., 1997).

Die Allele  $A^y$  und  $A^{yy}$  stimulieren sowohl somatisches als auch Tumorwachstum. Außerdem ist eine Hyperplasie des Gesäuge-, Blasen- und Lungengewebes zu beobachten (WOLFF et al., 1999).

Weiterhin besteht ein Einfluß des Agouti-Locus auf die Hormonbalance und eine herabgesetzte T-Zell Kompetenz (WOLFF et al., 1999). DICKIE and WOOLLEY (1946) fanden einen ver-

kürzten Reproduktionszyklus bei gelbgefärbten Tieren. Gleichzeitig ist die Fertilität vermindert, da die Implantation der Eizelle verhindert wird. (GRÜNEBERG, 1952; SEARLE, 1968).

Gelbgefärbte agouti Mäuse haben eine verdoppelte Mortalitätsrate gegenüber den anderen Phänotypen. (DICKIE and WOOLLEY, 1946; WOLFF et al., 1999).

Homologien für dieses Allel in anderen Säugetierarten sind nicht bekannt.

Der homozygote Genotyp mg/mg des "mahagoni"-Genorts der Maus hebt die Auswirkung des Agouti-Locus  $A^y$  bezüglich der Verfettung, der Hyperinsulinämie, Hyperleptinämie, Hyperglykämie und des verstärkten Körperwachstums wieder auf. Die einzige Ausnahme bildet das Symptom der Hyperphagie, das weiter bestehen bleibt (DINULESCU et al., 1998).

Die pathologischen Veränderungen, die mit bestimmten Farbphänotypen einhergehen spiegeln den physiologischen und embryogenetischen Hintergrund der Farbbildung wider. Betroffen sind Nervenzellen und Sinnesorgane, die Vorläufer der Blutzellen und die Haut. Einzig der Agouti-Locus zeigt einen Zusammenhang mit einem Stoffwechselweg. Eine Zusammenfassung der pathologischen Auswirkung der Farbloci bei verschiedenen Tierarten ist in Tabelle 2.10 dargestellt.

Tabelle 2.10: Übersicht über die Beziehungen zwischen Farbvarianten und pathologischen Veränderungen

Species	Genort	Phänotyp	Pathologie	Quelle
Maus	Piebald	Weißer Flecke	Megacolon	PAVAN et al., 1995
Maus	lethal spotting	Weißer Flecke	Megacolon	MAYER and MALTBY, 1964
Ratte	spotted lethal	weiß	Megacolon	GARIEPY et al., 1996
Fuchs	Shadow	weiß	Letalität	FILISTOWICZ et al., 1997
Pferd	Overo	weiß	Megacolon, Taubheit	SANTSCHI et al, 1998; METALLINOS et al., 1998
Mensch			Hirschsprungsche Krankheit	TANAKA et al., 1998
Kaninchen	weiße Flecke	Weißer Flecke	Obstipation	WIEBERNEIT et al., 1991
Hamster	Scheckung	Weißer Flecke	Kümmern, Nervosität, Anomalie im Urogenitaltrakt	SEARLE, 1968
Schaf	afghan lethal	weiß	Gastrointestinale Störungen	SPONENBERG, 1997a
Maus	splotch	Weißer Flecken	Innenohrdefekt	SEARLE, 1968; DICKIE, 1964

Fortsetzung Tabelle 2.10: Übersicht über die Beziehungen zwischen Farbvarianten und pathologischen Veränderungen

<b>Species</b>	<b>Genort</b>	<b>Phänotyp</b>	<b>Pathologie</b>	<b>Quelle</b>
Hund	Scheck-Locus	weiß	Taubheit	GREIBROKK, 1994; LAUKNER, 1998b
Katze	Weiß-Locus	weiß	Taubheit	FAMULA et al., 1996
Nerz	Hedlund	weiß	Taubheit, Fertilitätsstörung	BARTELS und WEGNER, 1998
Pferd	overo	Weißer Flecke	Taubheit	BOWLING, 1996
Maus	Va-Locus	Weißer Flecke	Taubheit, Gleichgewichtsstörungen	SIDMAN, 1965a
Kaninchen	Wiener weiß	weiß	Epilepsie	SEARLE, 1968
Hund	Merle	Weißtiger	Anomalie Auge, Gehör, Gleichgewicht, Fruchtbarkeitsstörung	LAUKNER, 1998b; BARTELS und WEGNER, 1998
Mensch	MITF		Waardenburg-Syndrom II	SEARLE, 1968
Maus	pallid	Farbaufhellung	Gleichgewichtsstörungen	SIDMAN, 1965a
Maus	Mikrophthalmie	weiß	Skelettentwicklungsstö- rung, Mikrophthalmie, Reproduktionsstörungen	SEARLE, 1968; ZIMRING et al., 1996; WATANABE et al., 1997
Maus	Grey-lethal	Farbaufhellung	Skelettentwicklungs- störung	GRÜNEBERG, 1952
Maus	W-Locus	Weißer Flecke	Anämie, Unfruchtbarkeit	SEARLE, 1968
Ratte		Weißer Flecke	Anämie	SEARLE, 1968
Fuchs		Weißer Flecke	Anämie	SEARLE, 1968
Maus	Steel-Locus	Weißer Flecke	Anämie, Sterilität	SEARLE, 1968; BEDELL et al., 1996b+c
Rind	Roan-Locus	stichelhaarig	White-Heifer-Disease	CHARLIER et al., 1996
Maus	F-Locus	Weißer Flecke	Anämie, Wirbelmißbildungen	SEARLE, 1968
Maus	beige	Farbaufhellung	Blutgerinnungsdefekt, Immunzelldefekt	PEROU et al., 1996
Mensch, Ratte, Schwein, Fuchs, Hund, Rind	CHS	Hypopigmentierung	Chédiak-Higashi- Syndrom	INTRONE et al., 1999; SEARLE, 1968; PEROU et al., 1996; SWANK et al., 1996, LAUKNER, 1998b
Maus	pearl	Farbaufhellung	Blutgerinnungsstörung	SAGAI et al, 1998
Mensch	HPS	albino	Hermansky-Pudlak- Syndrom	SAGAI et al, 1998

Fortsetzung Tabelle 2.10: Übersicht über die Beziehungen zwischen Farbvarianten und pathologischen Veränderungen

<b>Species</b>	<b>Genort</b>	<b>Phänotyp</b>	<b>Pathologie</b>	<b>Quelle</b>
Maus	Subtle gray	Farbaufhellung	Blutgerinnungsstörung	SWANK et al., 1996
Maus	mottled	weiß	Koordinationsstörungen, Knochenwucherungen	LYON, 1960; SEARLE, 1968
Mensch	Menke-Locus	Hypopigmentierung	Neurologische Degeneration, Bindegewebsstörung	DAS et al., 1995
Mensch	Piebald-Locus	Weißer Flecke	Geistige Behinderung	FLEISCHMANN et al., 1991; FLEISCHMANN, 1993
Maus	tortoiseshell	Scheckung	Letalität	DICKIE, 1954; SEARLE, 1968
Maus	patch	Weißer Flecke	Letalität, Ödeme, Cranioschisis	SEARLE, 1968; GROSZ and MACNEIL, 1999
Maus	Rump white	Weißer Rumpf	Letalität	SEARLE, 1968
Maus, Ratte	dilution	Farbaufhellung	Opisthotonus, Krämpfe, Ataxie	OHNO et al., 1996
Hund, Katze	dilution ?	Farbaufhellung	Opisthotonus, Krämpfe, Ataxie	CHIEFFO et al., 1994
Hund	dilution	Farbaufhellung	Color dilution alopecia	LAUKNER, 1998b
Schwein	spotted	weiß	Letalität	NIKITIN et al., 1996
Pferd	grau	Schimmel	Melanomneigung	BOWLING, 1996
Mensch	piebald	Weißer Flecke	Neoplasien	LONGLEY et al., 1996; ANDERSSON, 1998
Rind, Mensch, u.a.	albino	albino	Photophobie, Nystagmus, Hautkrebsanfälligkeit, Vitalität gesenkt	SEARLE, 1968; BARTELS und WEGNER, 1998; PETERSEN et al., 1944; RINCHIK, 1994
Maus	agouti	gelb	Insulinresistenter Diabetes, Adipositas, Tumoranfälligkeit, Letalität	DICKIE and WOOLLEY, 1946; NAGGERT et al., 1997; MILTENBERGER et al., 1997

## **2.10 Molekulargenetischer Hintergrund der Vererbung der Haarfarbe**

Die Untersuchung der Auswirkungen von Farbmutationen führte zur Aufklärung des biochemischen und molekulargenetischen Hintergrunds der Farbvererbung. Die Möglichkeit der Mutationsanalyse stellt die Voraussetzung für die vorliegende Untersuchung dar.

Bisher wurden merkmalsrelevante Mutationen in Genen mit Einfluß auf die Migration, Proliferation und Differenzierung der Pigmentzellen sowie das produzierte Pigment nachgewiesen, die für die Entstehung der Fellfarbe von ursächlicher Bedeutung sind (HIROBE et al., 1998).

### **2.10.1 Gene mit Einfluß auf die Migration und Proliferation der Melanoblasten**

#### **2.10.1.1 KIT (Mast- und Stammzell – Wachstumsfaktor - Rezeptor / Tyrosin-Kinase - Rezeptor)**

##### ***Maus***

Die Migration und die Differenzierung der Melanoblasten verläuft auf örtlich und zeitlich festgelegten Wegen. Diese Wege werden durch die Expression eines Tyrosin Kinase Rezeptors und seines Liganden bestimmt (WEHRLE-HALLER and WESTON, 1997).

Kartierungsexperimente gaben Hinweise, daß der Tyrosin Kinase Rezeptor Locus *c-kit* einen Kandidaten für das Produkt des W-Locus der Maus darstellt (JACKSON, 1991). GEISSLER et al. (1988) und CHABOT et al. (1988) konnten demonstrieren, daß das KIT-Protein tatsächlich das Genprodukt des W-Locus der Maus ist.

Das Protoonkogen *c-kit* wurde auf dem Chromosom 5 der Maus kartiert, es weist 21 Exons auf (GEISSLER et al., 1988; CHABOT et al., 1988). Es codiert ein transmembranes Glycoprotein, dessen extrazellulärer Anteil fünf Immunglobulin-ähnliche Strukturen und dessen cytoplasmatische Region Tyrosin-Kinase Sequenzen aufweist. Wird der Rezeptor aktiviert, dimerisiert er und erhält Enzymcharakter. Er phosphoryliert Tyrosinreste der cytoplasmatischen Zielproteine, die zu niedermolekularen Second messenger Molekülen führen oder Protein-Kinase-Kaskaden auslösen. Eine Beendigung der Tyrosin-Kinase-Aktivität erfolgt durch die Phosphorylierung von Serin- und Threoninresten durch die Protein Kinasen A und C (STRYER, 1991; LEV et al., 1994).

Das KIT Polypeptid gehört zu der Tyrosin-Kinase Familie III. Zu dieser Familie gehören auch die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren *Kolonie-stimulierender-Faktor 1 (CSF1)* und *Plättchen-abhängiger-Wachstumsfaktor (PDGF)*, mit denen es starke Strukturähnlichkeiten besitzt (GEISSLER et al., 1988; CHABOT et al., 1988).

Bei den Mutationen des W-Locus kann unterschieden werden zwischen:

- (1) Mutationen, die die Expression des *c-kit* Gens beeinflussen. Sie führen zu rezessiven Allelen, die die Umgruppierung von Genen hervorrufen (Deletionen) und homozygot letal sind.
- (2) Mutationen, die die Funktion des exprimierten Gens verändern. Ausgelöst durch Punktmutationen wird die Tyrosin-Kinase Aktivität oder die Rezeptordimerisierung vermindert (JACKSON, 1994) (Tabelle A 6).

Der Phänotyp verschiedener Allele des *W*-Locus zeigt eine auffallende Diversität sowohl im Schweregrad der Auswirkungen, als auch in den betroffenen Geweben. Als Ursache für dieses Phänomen werden eine gewebespezifische Expression durch regulative Elemente außerhalb des Promoters (DUTTLINGER et al., 1993; YASUDA et al., 1993; DE SEPULVEDA et al., 1995b), mehrere Isoformen des *c-kit* Gens (NOCKA et al., 1990; LEV et al., 1994; ASHMAN, 1999), KIT unabhängige Entwicklungsphasen der Melanoblasten (KLÜPPEL et al., 1997), Transkriptionsfaktoren am Promoter (ASHMANN, 1999) und eine Kompensation des Defekts durch andere Tyrosin-Kinasen (DE SEPULVEDA et al., 1994, 1995a) angegeben.

### **Mensch**

Beim Menschen wurden Mutationen des *c-kit* Genes bei verwandten Personen gefunden, die die Pigmentationsstörung "piebald" zeigen. Sie wird autosomal rezessiv vererbt. Das *c-kit* Gen des Menschen wurde auf dem Chromosom 4 lokalisiert. Mutationen beinhalten auch hier eine Deletion der vollständigen codierenden Region oder Punktmutationen (Tabelle A 6) (FLEISCHMANN et al., 1991; GIEBEL and SPRITZ, 1991; LEV et al., 1994). Ein Zusammenhang mit Anämie-Syndromen oder Unfruchtbarkeit, ähnlich der Maus, konnte bisher jedoch nicht dargestellt werden.

### **Homologien in anderen Tierarten**

Bei der Ratte wurde als Ursache für ein dominantes Fleckungsgen (*Ws*) mit gleichen pleiotropen Effekten wie bei der Maus ebenfalls eine Deletion des *c-kit* Gens detektiert. Die codierende Sequenz zeigt zu 91 % Homologie mit der der Maus und 83 % Homologie zu der des Menschen (TSUJIMURA et al., 1991).

Der Spotted Locus des Rindes wurde auf dem Chromosom 6 kartiert (GROSZ and MACNEIL, 1999). In dieser Chromosomenregion wurde auch der *c-kit* Locus des Rindes kartiert. REINSCH et al. (1999) stellten die Hypothese auf, daß eine Reihe von Allelen des *c-kit* Locus mit denen des Spotted Locus identisch ist und für die Zeichnung bei Tieren der Rasse Hereford, Pinzgauer und Holstein verantwortlich ist.

Beim Pferd wurde eine Kopplung des *c-kit* Locus mit dem Roan-Locus festgestellt. Eine dargestellte Insertion war nicht in allen Fällen mit dem "roan" Phänotyp assoziiert, so daß sie nicht als alleinige Ursache angesehen werden kann. Auch für den Tobiano-Locus, der zur

gleichen Kopplungsgruppe gehört, stellt der *c-kit* Locus einen Kandidaten dar (MARKLUND et al., 1997b).

### **Schwein**

Die phänotypische Ähnlichkeit zwischen dem dominant weißen Phänotyp des Schweins, vererbt durch das Allel I, mit dem Phänotyp der Loci W und Ph der Maus, veranlaßte JOHANSSON et al. (1992), den *c-kit* Locus als einen der Hauptkandidaten zu untersuchen. Sie konnten zunächst darstellen, daß die Haut und die Haarfollikel weißer Schweine weder Melanocytenvorläufer noch ausgereifte Melanocyten enthalten (MOLLER, 1995). Weiterhin zeigten sie eine enge Kopplung des I-Locus mit den Genen für Albumin (ALB) und Plättchen-abhängiger-Wachstumsfaktor Rezeptor  $\alpha$  (PDGFRA) auf dem Chromosom 8. Diese Kopplungsgruppe ist homolog zum Chromosom 5 der Maus und zum Chromosom 4 des Menschen, die das *c-kit* Gen tragen. Wenig später wurde das *c-kit* Gen mittels in situ Hybridisierung dem Chromosom 8 (8p12-p21) des Schweines zugeordnet (SAKURAI et al., 1996). INOUE et al. (1996) erzeugten Chimären aus Edelschwein- und Duroc-Blastocysten, die ein horizontales Streifenmuster aufwiesen. Als mögliche Ursache sehen sie das Absterben von Melanocyten, die in eine Hautregion einwandern, die aus einem Edelschwein Urwirbel hervorgeht und bezeichnen den *c-kit* Locus als Kandidaten für den weißen Phänotyp.

Nahezu gleichzeitig zeigte sich, daß eine Duplikation der gesamten codierenden Sequenz des *c-kit* Gens vollständig mit dem weißen Phänotyp beim Schwein assoziiert ist, und zwar sowohl mit dem Allel I als auch mit dem Allel I<sup>P</sup>. Eine der Kopien des *c-kit* Gens des I-Allels, jedoch nicht des Allels I<sup>P</sup>, trägt eine G zu A Substitution im ersten Nukleotid des Introns 17, die eine Splice Mutation darstellt und somit zum Verlust des Exons 17 führt. Exon 17 codiert eine hoch konservierte Region der Tyrosin Kinase, die die katalytische Schleife und einen Teil der Aktivierungsschleife enthält.

Beim Schwein konnte keine Auswirkung auf das hämatopoetische System und die Keimzelllinie festgestellt werden, der Effekt der Mutation gleicht dem Phänotyp *W<sup>sash</sup>* der Maus. In II homozygoten Tieren war die Leukocytenanzahl jedoch durchgehend reduziert.

Ähnlich der Maus handelt es sich bei der Duplikation um eine regulative und bei der Splice-Mutation um eine strukturelle Mutation mit verminderter Tyrosin-Kinase-Aktivität. Beide Ereignisse zusammen, eine Störung der Expression des normalen KIT Rezeptors und eine verminderte KIT Signalübertragung, führen zu einem schweren Defekt der Melanocytmigration (MARKLUND et al., 1997a, 1998). Abbildung 2.8 stellt schematisch die Mutationen des KIT-Locus für die Allele des I-Locus beim Schwein dar.

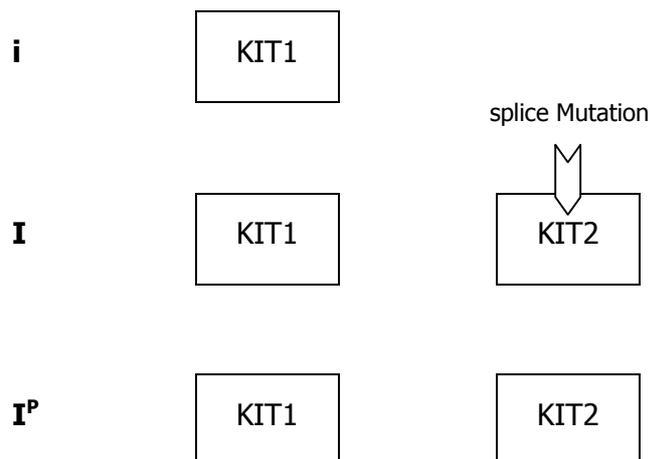


Abbildung 2.8: Schematische Darstellung der Mutationen des KIT-Locus beim Schwein (nach MARKLUND, 1997c)

Obwohl bei weißen Schweinerassen gegen gelegentlich auftretende Schwarzfleckung selektiert wird, zeigten 10 % der untersuchten Tieren kommerziell genutzter Rassen den heterozygoten Genotyp  $II^P$ . Möglicherweise besitzt das Allel einen selektiven Vorteil.

Untersuchungen von GIUFFRA et al. (1999) haben gezeigt, daß auch das Farbmerkmal eines weißen Gürtels Be ein Allel des *c-kit* Locus darstellt. Be wurde auf dem Chromosom 8 kartiert, und ein Einzelnucleotid Polymorphismus des Exons 19 des *c-kit* Locus kosegregierte vollständig mit dem Belt-Merkmal. Die Mutation, die den Belt Phänotyp auslöst, ist noch nicht bekannt, sie ist jedoch nicht mit einer Duplikation verbunden, wahrscheinlich handelt es sich um eine regulative Mutation.

### 2.10.1.2 Platelet derived growth factor receptor $\alpha$ -subunit (PDGFRA) und Dipeptidyl aminopeptidase like protein 6 (Dpp6)

Der Plättchen abhängige Wachstumsfaktor Rezeptor (PDGFRA) und das Aminopeptidase ähnliche Protein 6 (Dpp6) liegen auf dem Chromosom 5 der Maus in der Nähe des KIT Locus und entsprechen den Genorten "patch (Ph)" und "rump white (rw)" der Maus. Alle drei Loci sind Auslöser der Weißfleckung und rufen pleiotrope homozygot letale Veränderungen hervor (STEPHENSON et al., 1991; HOUGH et al., 1998). PDGFRA ist ein weiterer Rezeptor einer Tyrosin Kinase, die zelluläre Schlüsselsubstanzen phosphoryliert und die in Verbindung mit KIT an der Regulation von Zellwachstum und -differenzierung beteiligt ist. Sie wird in Geweben exprimiert, die ihren Ursprung in der Neuralleiste haben und darüber hinaus im Herzen, in der glatten Muskulatur, in der Haut und im Gehirn (SMITH et al. 1991). Der KIT Locus und der PDGFRA Locus sind beide von der Deletion der  $W^{19H}$  Mutation betroffen. Die Ph-Mutation umfaßt zwar nicht die codierende Sequenz des KIT-Locus, könnte jedoch regulative

Sequenzen einschließen (NAGLE et al., 1994; DUTTLINGER et al., 1995). Die Auswirkung der *rw*-Mutation auf die Fellfarbe wird ebenfalls einem Effekt auf die KIT Expression zugeschrieben, während die Letalwirkung ihre Ursache in der Störung des *Dpp6* Gens hat. Die genaue Funktion dieses Proteins ist noch nicht bekannt, es wird in verschiedenen Gehirnbereichen exprimiert und könnte an der neuralen Entwicklung beteiligt sein (HOUGH et al., 1998).

### 2.10.1.3 Steel-Faktor (SF)

Die drei Entwicklungsprozesse (Hämatopoese, Gametogenese, Melanogenese), die von Mutationen des *W*-Locus beeinträchtigt werden, sind auch bei unterschiedlichen Allelen des "steel"-Locus der Maus betroffen. Dies führte zu der Vermutung, daß es sich bei dem *W*-Locus und dem Steel-Locus um einen Rezeptor und seinen Liganden handelt (JACKSON, 1991). HUANG et al. (1990) und ZSEBO et al. (1990) fanden einen hämatopoetischen Stamm-Zell Wachstumsfaktor (Steel-Faktor, SF oder Mast cell growth factor, MGF) und konnten zeigen, daß dieser den Liganden des KIT Rezeptors darstellt und vom Steel-Locus auf dem Chr. 10 codiert wird. Das SF Gen ist noch nicht vollständig sequenziert, enthält aber mindestens 6 Exons.

Durch alternatives Splicen entsteht entweder eine transmembrane oder eine lösliche Form des SF, die in unterschiedlichen Geweben in unterschiedlichen Proportionen vorliegen. Die Mutation *Sl<sup>d</sup>* führt zu einer ausschließlichen Produktion der löslichen Form. Während der Embryonalentwicklung wird der SF entlang der Migrationswege und an den Bestimmungsorten der migrierenden Zellen exprimiert und scheint eine Lenkungsfunktion für die Richtung der Migration zu haben (FLEISCHMANN, 1993; LEV et al., 1994). Die Interaktion zwischen SF und *c-kit* ist Voraussetzung für ein normal funktionierendes intestinales Immunsystem, SF beeinflusst wahrscheinlich T-Zellen (BROUDY, 1997) und andere Blutzellen in Kombination mit Lymphokinen. Auf die Melanogenese wirkt SF als ein Co-Mitogen zusammen mit anderen Proteinkinasen. Die lösliche Form des SF ist ausreichend für den Beginn der Migration der Melanoblasten, die membrangebundene Form ist verantwortlich für das Überleben und die Lenkung zu bestimmten Zielorten (LEV et al., 1994; WEHRLE-HALLER and WESTON, 1995, 1997).

Ausgedehnte Deletionen des *Sl*-Locus und darüber hinaus eventuell weiterer Gene führen zu einer pränatalen Sterblichkeit in verschiedenen Embryonalstadien. Mildere phänotypische Effekte werden durch Splice Mutationen oder kleinere Deletionen ausgelöst (Tabelle A 6), die zu einer Veränderung der direkten Umgebung von *c-kit* exprimierenden Zellen führen (BEDELL et al., 1996a, b, c).

Beim Rind wurde der Locus für die Ausprägung von Stichelhaaren (*roan*) und dem White-Heifer-Syndrom auf dem Chromosom 5 kartiert. Die Region entspricht der Region der Maus, in der der *Sl*-Locus liegt, dieser stellte somit ein Kandidatengen für den "roan"-Locus beim

Rind dar. Obwohl die phänotypischen Effekte nicht denen der Maus gleichen, wurde bei der Maus ein Sl-Allel charakterisiert, das zu einer vaginalen Mißbildung führt und diese Hypothese unterstützt (CHARLIER et al., 1996). SEITZ et al. (1999) konnten anhand einer Sequenzanalyse nachweisen, daß Mutationen im SF-Gen tatsächlich mit dem "roan"-Phänotyp assoziiert sind.

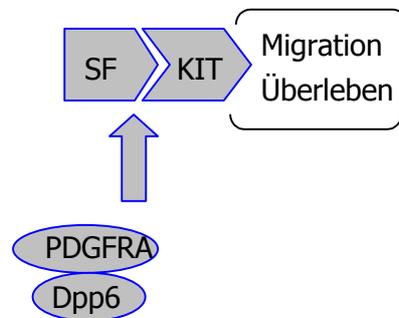


Abbildung 2.9: Schematische Darstellung des Zusammenwirkens der Produkte der Farblocci auf die Pigmentbildung 1 (SF ist synonym mit MGF)

#### 2.10.1.4 Mikrophthalmie-Transkriptions-Faktor (MITF)

Der Mi-Locus der Maus liegt auf dem Chromosom 6 und codiert ein Transkriptionsprotein (Mikrophthalmie-Trankriptions-Faktor; MITF). Er reguliert die Expression des *c-kit* Gens ausschließlich in der Mastzellentwicklung (TSUJIMURA et al., 1996).

In Pigmentzellen nimmt der Transkriptionsfaktor Einfluß auf den Promoter der Genorte Tyrosinase, TYRP1 und TYRP2. Dabei reagiert MITF auf den intracellulären cAMP Anstieg, der durch das Melanocyten stimulierende Hormon ausgelöst wird. Die Transkriptionsfunktion kann von MITF nur durch die Bindung des SL-Faktors an den KIT-Rezeptor erfolgen. MITF nimmt so eine zentrale Rolle in der Regulierung der Pigmentsynthese ein (PRICE et al., 1998; KING et al., 1999).

Da in Mäusen, die eine Mutation des MITF tragen, die Melanocyten fehlen, kann davon ausgegangen werden, daß MITF eine Rolle bei der Entwicklung und dem postnatalen Überleben der Melanocyten spielt. Beim Menschen sind Mutationen des MITF auf dem Chromosom 3 der Auslöser für das Waardenburg-Syndrom II (KING et al., 1999; TACHIBANA, 2000).

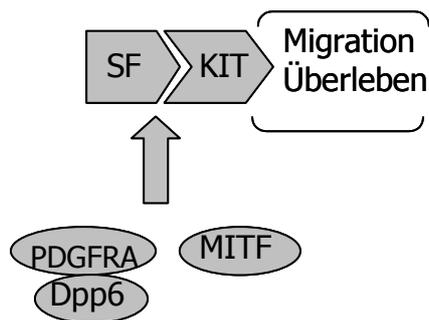


Abbildung 2.10: Schematische Darstellung des Zusammenwirkens der Produkte der Farbloci auf die Pigmentbildung 2 (SF ist synonym mit MGF)

### 2.10.1.5 Paired box gene (PAX3)

Der Transkriptionsfaktor PAX3 ist in Mäusen mit Varianten auf dem Genort "spotch" mutiert. Die Funktion des Faktors PAX3 ist für die Proliferation und das Überleben der Melanocyten erforderlich (JACKSON, 1997). Homozygote Mutationen dieses Genorts führen bei der Maus zu schweren Defekten des Neuralrohrs und zum intrauterinen oder perinatalen Tod. Das menschliche Homologon zum PAX3 Gen ist auf dem Chromosom 2 lokalisiert. Mutationen dieses Gens lösen das Waardenburg-Syndrom I und III aus. Der genaue molekulare Mechanismus dieses Gens ist noch nicht bekannt, es wird jedoch angenommen, daß PAX3 direkt MITF reguliert (McKUSICK et al., 2000).

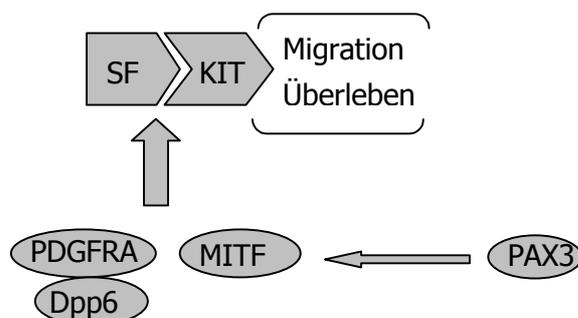


Abbildung 2.11: Schematische Darstellung des Zusammenwirkens der Produkte der Farbloci auf die Pigmentbildung 3 (SF ist synonym mit MGF)

### 2.10.1.6 Endothelin 3 und sein Rezeptor EDNRB

Bei Mäusen, Ratten, Pferden und Menschen entsteht die intestinale Agangliose in Kombination mit Pigmentierungsstörungen durch eine Störung der Migration und Kolonisierung des Zielgewebes durch Vorläufer von Melanoblasten und Darmnervenzellen. Mit Hilfe von Knock-out-Versuchen an der Maus wurden Mutationen des Endothelin-B Rezeptors (EDNRB) oder

seines Liganden Endothelin 3 (EDN3) als Auslöser identifiziert (KURIHARA et al., 1999). Der Rezeptor weist eine transmembrane G-Protein gekoppelte Struktur auf und wird in vielen unterschiedlichen Geweben exprimiert. EDN3 ist dabei abhängig von der Funktion des SF, der die Proliferation der Melanocyten initiiert (ONO et al., 1998; METALLINOS et al., 1998; SANTSCHI et al., 1998). Endothelin 3 wird nicht von den Neuralleistenzellen, sondern von umliegenden Mesenchymzellen gebildet. Es fördert die Entwicklung der glatten Muskulatur der Darmwand und hat einen mitogenen Effekt auf die Neuralleistenzellen. Durch eine vorzeitige Differenzierung der Neuralleistenzellen und damit eines Migrationsstops verhindern Mutationen des EDN3 die Kolonisierung der hinteren Darmabschnitte. Mutationen des EDNRB Gens erzeugen eine verminderte oder zerstörte Funktion des Rezeptors. Das gleiche Krankheitsbild kann auch durch Mutationen der proteolytischen Enzyme hervorgerufen werden, die die Endotheline aus Vorläufern herausbilden (KURIHARA et al., 1999).

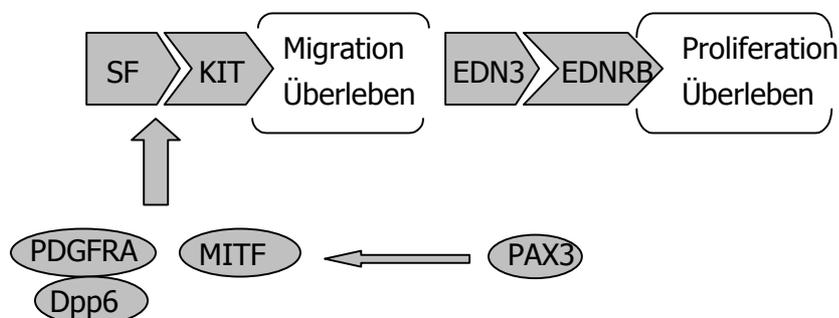


Abbildung 2.12: Schematische Darstellung des Zusammenwirkens der Produkte der Farbloci auf die Pigmentbildung 4 (SF ist synonym mit MGF)

## 2.10.2 Gene mit Einfluß auf die Melanogenese

### 2.10.2.1 Melanocyten-stimulierendes-Hormon-Rezeptor (MC1R)

#### **Maus**

Bei der Maus wurden der E-Locus und der Genort für den Rezeptor des Melanocyten stimulierenden Hormons (MC1R) auf dem Chromosom 8 kartiert. ROBBINS et al. (1993) konnten zeigen, daß der E-Locus den MC1R codiert, der aus einem einzigen Exon besteht. Rezessive Mutationen führen durch einen nicht funktionsfähigen Rezeptor zur Gelbfärbung. Der MC1R ist demnach nicht für das Melanocytenwachstum und ihre Entwicklung erforderlich. Dominante Allele gehen mit Punktmutationen einher, die einen unabhängig von der Ligandenbindung ständig aktivierten Rezeptor oder einen hormonabhängigen Rezeptor mit einer stärkeren Aktivität bewirken. Vom Liganden unabhängige Rezeptoren tragen Mutationen in den extrazellulären Schleifen des Rezeptors, sie zerstören möglicherweise die inaktive Konformation des Rezeptors durch Ladungsveränderungen. ROBBINS et al. (1993) gehen davon aus,

daß stärkere Aktivitäten des Rezeptors durch Mutationen in den intrazellulären Schleifen hervorgerufen werden, die eine stärkere G-Protein-Bindung zur Folge haben könnten (Tabelle A 6). Die Phäomelaninsynthese ist unabhängig von der MC1R Aktivierung, während die Eumelaninsynthese des Haarkleides, jedoch nicht der Augen und eingeschränkt der Haut, auf der MC1R Stimulierung basiert (ROBBINS et al., 1993).

### **Mensch**

CHHAJLANI and WIKBERG (1992) beschrieben als erste den MC1R als ein transmembranes Protein mit G-Protein gekoppeltem Charakter, seine Primärstruktur und sequenzierten das dazugehörige Gen. Ein dreidimensionales Modell konnte zeigen, daß die Bindung zwischen der 2., 3. und 6. transmembranen Domäne des Rezeptors stattfindet (PRUSIS et al., 1995). Der Genort des MC1R wurde auf dem Chromosom 16 des Menschen kartiert (KOPPULA et al., 1997).

Der Variation von Haut-, Augen- und Haarfarbe liegen mehrere Gene zu Grunde, die rote Haarfarbe kann jedoch zum Beispiel als ein einzelnes rezessives Merkmal vererbt werden (KOPPULA et al., 1997). VALVERDE et al. (1995) untersuchten Varianten des MC1R Gens. Sie fanden 9 Aminosäureveränderungen, zum Großteil in der zweiten transmembranen Domäne des Rezeptors bei rothaarigen Individuen, die möglicherweise die Struktur des Rezeptors und seine Fähigkeit zur Adenyl-Cyclase-Aktivierung beeinflussen (Tabelle A 6). FRÄNDBERG et al. (1998) und SCHIÖTH et al. (1999a) konnten einige Varianten darstellen, die zwar MSH binden, jedoch keinen cAMP Anstieg erzeugen. Diese Mutationen befinden sich in der zweiten intrazellulären Schleife (VALVERDE et al., 1995). Anhand von Zwillingsstudien konnten BOX et al. (1997) belegen, daß Polymorphismen am MC1R-Locus zwar die Voraussetzung für die Ausprägung der roten Haarfarbe sind, daß aber wahrscheinlich modifizierende Gene oder eventuell sogar ein Geschlechtsdimorphismus eine entscheidende Rolle spielen. Mutationen des POMC können ebenfalls zum rothaarigen Phänotypen führen (KRUDE et al., 1998). Ein Zusammenhang zwischen MC1R Varianten und der Augenfarbe besteht nicht (SMITH et al., 1998).

Der Einfluß des MC1R auf die Melanominzidenz ist eventuell mit seiner Wirkung auf Melanocytenwachstum oder auf das Umschalten von UV-Licht protektivem Eumelanin auf Radikale bildendes Phäomelanin zu erklären (VALVERDE et al., 1996). Sowohl über den Zusammenhang zwischen MC1R Varianten und dem Hauttyp als auch der Melanomanfälligkeit existieren widersprüchliche Angaben von ICHII-JONES et al. (1998, 1999), so daß die Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit von der untersuchten Population und der untersuchten MC1R-Variante abhängig sind.

### **Homologien zu anderen Tierarten**

TAKEUCHI et al. (1996) fanden eine dem E<sup>so3l</sup> Allel der Maus äquivalente Mutation des MC1R Locus des Huhns, die ebenfalls zu einer schwarzen Farbausprägung führt und kamen zu der Schlußfolgerung, daß der E-Locus auf dem Chromosom 1 des Huhns den MC1R codiert, wengleich als Ligand ACTH eine entscheidende Rolle spielen könnte.

Beim Pferd ist die Fuchsfarbe mit einer Missense Mutation des MC1R assoziiert, die wahrscheinlich die ursächliche Mutation darstellt. Wie beim Menschen liegt diese Mutation in der zweiten transmembranen Region des Rezeptors (MARKLUND et al., 1996a). REIBMANN et al. (1997) gehen davon aus, daß die Foxfarbe des Przewalskipferdes die gleiche genetische Ursache hat, da die gleiche Mutation bei Przewalskipferden im heterozygoten Genotyp gefunden wurde. Das Allel für schwarze Haarfärbung ist mit dem des Hauspferdes identisch. LIETO et al. (1998) demonstrierten, daß die dominant schwarze Farbe des Arabischen Vollbluts nicht durch Mutationen des MC1R ausgelöst werde und vermuten Mutationen des Agouti- oder MSH-Locus.

Auch beim Rind entsteht die dominant schwarze Färbung des E<sup>D</sup>-Allels durch eine Punktmutation des MC1R und die phäomelanotische Pigmentierung durch eine Leserahmenverschiebung des gleichen Gens, das sich auf Chromosom 18 befindet (KLUNGLAND et al., 1995). Die Sequenz des MC1R weist eine ca. 80 prozentige Homologie zu der Sequenz von Mensch und Maus auf (JOERG et al., 1996).

Der dominant dunkel pigmentierte Phänotyp des Fuchs, ausgelöst durch das Allel E<sup>A</sup>, ist ebenfalls mit eine MC1R Mutation assoziiert. Der Extension-Locus ist jedoch nicht epistatisch über den Agouti-Locus (VAGE et al., 1997).

VAGE et al. (1999) fanden zwei Mutationen des MC1R Locus beim Schaf, die mit der schwarzen Farbe cosegregierten. Eine der Mutationen führte ähnlich der Maus zu einem ständig aktivierten Rezeptor. Die Sequenzübereinstimmung der Proteine beträgt zwischen dem Schaf und der Maus 84 %.

Das MC1R Gen des Hundes wurde ebenfalls isoliert. Eine Mutation, die zum Funktionsverlust des Rezeptors führt, geht mit phäomelanotischer Farbausprägung einher. Möglicherweise sind in einigen Rassen jedoch Allele des Agouti Locus für die rötlichgelbe Färbung verantwortlich. Eine Aminosäuresubstitution in der zweiten transmembranen Region wurde vermehrt bei schwarzen, jedoch auch bei gelben Tieren gefunden (NEWTON et al., 2000; EVERTS et al., 2000).

### **Schwein**

MARIANI et al. (1996) kartierten den E-Locus des Schweins am distalen Ende des Chromosoms 6. KIJAS et al. (1998b) konnten in einer Kreuzungspopulation belegen, daß der MC1R Locus den zugehörige Genort darstellt. Mittels einer Sequenzanalyse des MC1R beim Schwein fanden sie sieben Einzelbasensubstitutionen des 758 bp langen Exons. Fünf dieser Substitu-

tionen führen zu einer Aminosäureänderung im translatierten Protein. Die Variante des Wildschweines (MC1R\*1) wurde in keiner der domestizierten Rassen gefunden, stimmt aber an allen polymorphen Orten mit der Wildvariante (E<sup>+</sup>) anderer Säugetiere überein. Später wurde dieses Allel in der Rasse Mangalitza entdeckt, deren Jungtiere die typische Wildtierstreifung zeigen (CIOBANU et al., 1999). Die Substitutionen Val92Met und Leu99Pro (MC1R\*2) codieren das Allel E<sup>D1</sup> (dominant schwarz) der Rassen Large Black und Meishan. Die Variante Asp121Asn (MC1R\*3) wurde bei Tieren der Rasse Hampshire, die das Allel E<sup>D2</sup> (dominant schwarz) und bei Tieren die das Allel E<sup>P</sup> (spotted) tragen, gefunden. Das rezessive Allel e wird durch die Mutationen Ala161Val und Ala240Thr codiert. Entscheidend für den Phänotyp ist hierbei wahrscheinlich die Substitution Ala240Thr, da sie in der hoch konservierten sechsten transmembranen Region des Rezeptors auftritt. Durch den Ersatz einer hydrophoben mit einer polaren Aminosäure könnte die helicale Struktur der transmembranen Region verändert werden. Die Leu99Pro Mutation des Allels E<sup>D1</sup> ist identisch mit der identifizierten Mutation in dominant schwarzen Rindern und der Mutation des Allels E<sup>so</sup> der Maus benachbart. Wahrscheinlich entsteht auch hier ein ständig aktivierter Rezeptor. Die Variante des E<sup>D2</sup> liegt in der transmembranen Region 3 ähnlich der Mutation des Allels E<sup>A</sup> beim Fuchs. Auslöser des Phänotypen könnte hier eine Zerstörung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke sein, so daß nur eine aktive Rezeptorform vorliegt. Das Allel E<sup>P</sup> ist möglicherweise mit einer regulatorischen Mutation des MC1R verbunden (KIJAS et al., 1998b).

Tabelle A 6 gibt einen Überblick über die Mutationen des MC1R in den verschiedenen Tierarten.

### 2.10.2.2 Agouti (ASP)

#### **Maus**

Das Agouti Protein stellt einen kompetitiven Hemmer des  $\alpha$ -MSH dar (LU et al., 1994). Beide Proteine teilen nicht die Bindungsorte am MC1R, das Agouti Protein löst wahrscheinlich eine Konformationsänderung aus (OLLMANN et al., 1997). Durch den Einfluß des Agouti Proteins wird die Expression des MITF (WOLFF et al., 1999) sowie der Enzyme TYRP1 und TYRP2, die nur zur Eumelaninsynthese benötigt werden, verhindert, die Expression des Tyrosinase Gens ist eingeschränkt (SAKAI et al., 1997). Auch die Expression des "pink eye dilution" Locus sowie des "silver" Locus werden während der Phäomelaninsynthese unterdrückt. Sie haben Teil an der Lokalisierung und der Proteinfaltung in Melanocyten. Bei der Maus ist der Locus für das Agouti Protein auf dem Chromosom 2 lokalisiert. BULTMAN et al. (1992) identifizierten es erstmals als ein 131 Aminosäuren Polypeptid, das von Haarfollikelzellen sezerniert wird. Das Agouti Gen besteht aus 4 Exons, von denen das erste nicht translatiert wird, sondern eine regulative Funktion erfüllt (HUSTAD et al., 1995; CHEN et al., 1996). Die Expression dieses Locus ist im Wildtyp auf die Haut und die Hoden beschränkt und fällt in der Embryonalentwicklung mit dem Zeitraum der Phäomelaninbandenbildung zusammen. In der Haut wird die Expression durch einen Haarzyklus-spezifischen und durch einen Regionen-spezi-

fischen Promoter gesteuert, so daß die komplexen regulativen Regionen des Gens für die Unterschiede auf der Dorsal- und der Ventralseite verantwortlich sind (DUHL et al., 1994). In Varianten des A-Locus ist die Expression auf die gelbgefärbten Areale begrenzt, die pleiotropen Effekte des A<sup>y</sup> Allels werden durch die ubiquitäre Expression eines vergrößerten Transkriptionsprodukts hervorgerufen, das durch eine genomische Umgruppierung entsteht. Dabei wird das Agouti Gen von einem fremden Promoter des Raly-Gens gesteuert, der letale Effekt des homozygoten Genotypen wird durch den Verlust dieses Raly-Gens ausgelöst, das ausschlaggebend für die frühe embryonale Entwicklung ist (BULTMAN et al., 1992; WOLFF et al., 1999). Vier weitere dominante A-Allele sind mit einer ubiquitären Expression des Agouti-Proteins durch veränderte Promotoren verbunden. Auslösende Mutationen sind Deletionen oder Insertionen (Tabelle A 6) (PERRY et al., 1994; DUHL et al., 1994).

Durch Bindung an andere Melanocortin-Rezeptoren (MC2R und MC4R) ist das ubiquitär exprimierte Protein Auslöser der pleiotropen Effekte (DUHL et al., 1994; LU et al., 1994). Das Agouti Protein ahmt dabei die Funktion eines ähnlichen Proteins (Agouti related protein, Agrp) nach (OLLMANN et al., 1997, 1998; GRAHAM et al., 1997). Es kopiert weiterhin den Einfluß des ACTH auf den MC2R der Adipocyten (MYNATT et al., 1997; MILTENBERGER et al., 1997).

### **Mensch**

KWON et al. (1994) klonierten das menschliche Homolog zum Agouti Locus der Maus auf dem Chromosom 20 des Menschen. Die codierende Region zeigt 85 % Identität mit der des Maus Gens. Das Agouti Gen des Menschen scheint jedoch die Haarfarbe nicht zu beeinflussen, möglicherweise aufgrund eines ständigen Haarwachstums. Stattdessen wird das Agouti Protein in Fettzellen exprimiert, in denen es wahrscheinlich im Fettstoffwechsel involviert ist. Weiterhin findet eine Expression des Agouti Gens in Hoden, Eierstöcken, Herz, Leber und Niere statt. Die Modulation der Melanocortin Reaktionen durch Agouti ist sehr wahrscheinlich (WILSON et al., 1995). Es besteht eine enge Verbindung zu Genen des Chromosom 20, die eine Leukämie und eine Verfettung im Jugendalter auslösen (KWON et al., 1994).

### **Homologien zu anderen Tierarten**

VAGE et al. (1997) fanden beim Fuchs eine Deletion in einem klonierten Agouti Gen, die die Produktion des Proteins verhindert und somit dem Allel a zugeordnet wurde. Sie gehen davon aus, daß bei heterozygotem E-Locus ein dominantes A-Allel eine teilweise Rotfärbung auslösen kann. Dies erklären sie mit einer Bindungspräferenz des Agoutiproteins an den aktiven MC1R, so daß das Gleichgewicht zwischen aktivem und inaktivem Rezeptor zur Inaktivität verschoben wird.

Beim Schaf wurde der Agouti Locus auf dem Chromosom 13 kartiert (PARSONS et al., 1997).

KIJAS et al. (1998a) und WIEDEMANN et al. (2000) lokalisierten den Agouti-Locus des Schweins auf dem Chromosom 17.

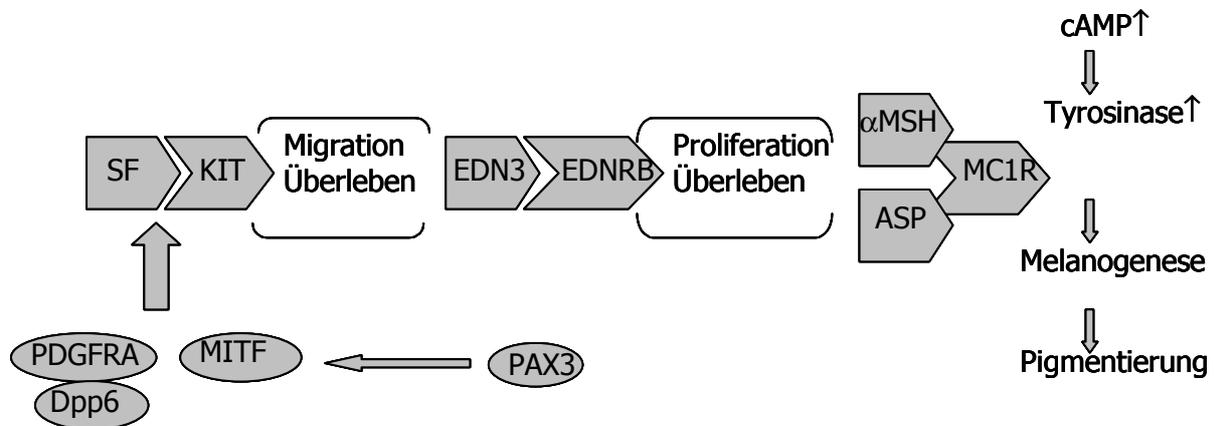


Abbildung 2.13: Schematische Darstellung des Zusammenwirkens der Produkte der Farbloci auf die Pigmentbildung 5 (SF ist synonym mit MGF)

### 2.10.2.3 Proopiomelanocortin (POMC)

Auch Mutationen im Ausgangsprotein der Melanocortine, dem POMC, können bei der Maus Farbveränderungen zusammen mit pleiotropen Effekten auslösen. Die Fellfarbe verschiebt sich in Richtung einer Gelbfärbung, die Tiere verfetten, und die Ausbildung der Nebennieren ist gestört (YASWEN et al., 1999). Beim Menschen führen Mutationen des POMC ebenfalls zu einer Verfettung, Nebenniereninsuffizienz und roter Haarfarbe (KRUDE et al., 1998).

### 2.10.2.4 Mahogany (mg)

Die Fellfarbmutationen "mahogany (mg)" und "mahoganoid (md)" der Maus liegen auf den Chromosomen 2 und 16 und verschieben die Fellfärbung in Richtung des Eumelanins. MILLER et al., (1997) konnten zeigen, daß die Produkte dieser Gene nicht nur den Farb-, sondern auch den Verfettungseffekt des Agouti Proteins verhindern und daß sie direkt auf das Agouti Protein wirken. Beide scheinen für die Agouti Funktion in Haut und Gehirn benötigt zu werden. Mg ist jedoch auch unabhängig vom Agouti-Locus an der Regulation der Stoffwechselrate und des Futteraufnahmeverhaltens beteiligt (DINULESCU et al., 1998). GUNN et al. (1999) stellten das Protein des "mahogany"-Locus (Mgca) als ein transmembranes Protein dar, das in vielen Geweben exprimiert wird.

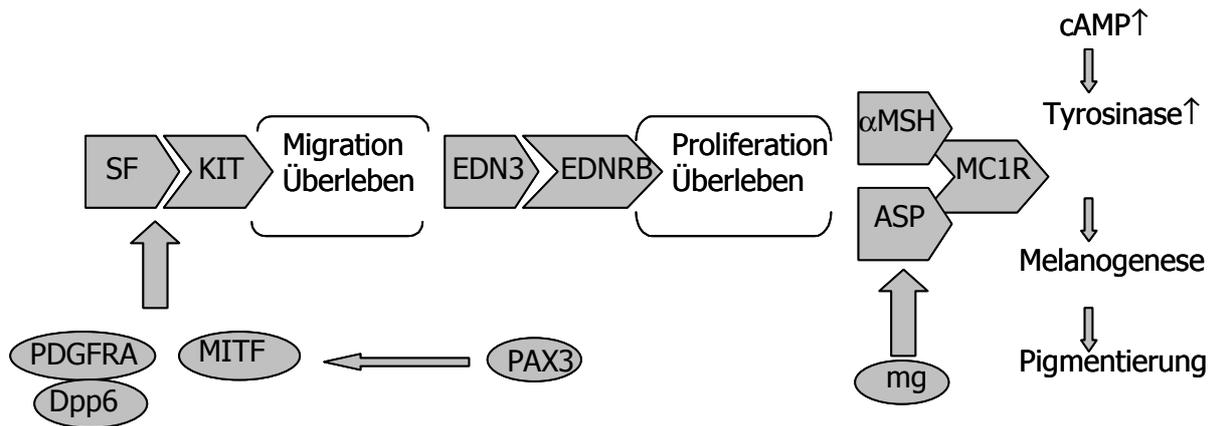


Abbildung 2.14: Schematische Darstellung des Zusammenwirkens der Produkte der Farbloci auf die Pigmentbildung 6 (SF ist synonym mit MGF)

### 2.10.3 Mutationen, die melanogenetische Enzyme betreffen

#### 2.10.3.1 Tyrosinase (TYR)

Das Schlüsselenzym der Melanogenese, die Tyrosinase ist auf dem C-Locus codiert (JACKSON, 1991, 1994). Die Tyrosinase ist ein transmembranes kupferhaltiges Enzym (OETTING and KING, 1999). Mutationen der Tyrosinase beinhalten Aminosäureänderungen oder Promotermutationen bei der Maus sowie Leserahmenverschiebungen, Splicemutationen und Deletionen beim Menschen (Tabelle A 6). Diese führen zu einem nicht oder nur vermindert funktionsfähigem Enzym, einer Erkrankung, die beim Menschen als oculocutaner Albinismus Typ 1 (OCA1) bezeichnet wird. Beim Menschen wurden 88 Mutationen des Tyrosinase Gens beschrieben, die sich hauptsächlich in der Kupfer bindenden Region befinden, während die Mutation des Allels c der Maus in allen Laborstämmen identisch ist. Die Ursachen sind wahrscheinlich Konformationsänderungen und Stabilitätsverlust des Proteins sowie Störung der Kupfer- und Substratbindung. (JACKSON, 1991; OETTING and KING, 1999). Auch beim Menschen existiert eine Temperatur sensitive Form des Enzyms, so daß betroffene Personen weißes Achsel- und Kopfhaar besitzen, die Behaarung an Armen und Beinen ist jedoch pigmentiert (TOMITA, 1993).

Der Tyrosinase Locus des Schweins wurde von JOHANSSON et al. (1994) auf Chromosom 9 kartiert.

#### 2.10.3.2 Tyrosinase related Protein 1 und 2 (TYRP1/ 2)

Neben der Tyrosinase sind zwei Enzyme ausschlaggebend für die Melanogenese, deren Struktur der Tyrosinase gleicht. Diese Enzyme werden deshalb als Tyrosinase verwandte Proteine (Tyrosinase related proteins, TYRP) 1 und 2 bezeichnet, die sich am "braun" bzw. "slaty" Locus befinden. Alle drei Enzyme sind in der Melanosomen Membran lokalisiert und

bilden einen Multienzymkomplex. Bei der Maus oxidiert TYRP1 Dihydroxyindolcarboxylsäure (DHICA) und fördert die Polymerisierung von DHICA Monomeren zu Melanin. TYRP1 bewirkt weiterhin einen Schutz der Zellen vor toxischen Synthesewenigenprodukten und stabilisiert die Tyrosinase. Durch die Mutation b des "braun" Locus auf dem Chromosom 4 ist die Interaktion zwischen Proteinen beeinträchtigt (KOBAYASHI et al., 1998). Beim Menschen hat TYRP1 keine Funktion als DHICA Oxidase (BOISSY et al., 1998), stabilisiert aber die Tyrosinase und andere Melanosomenenzyme. Mutationen an diesem Locus auf dem Chromosom 9 sind Auslöser des Oculocutanen Albinismus 3 (OCA3) (Box et al., 1998).

TYRP2 trägt die Funktion als DOPACHrom Tautomerase in der Melanogenese. Indem es die Bildung toxischer Metaboliten verhindert, wirkt es außerdem cytoprotektiv. Eine veränderte Expression des TYRP2 könnte die Ursache für geistige Zurückgebliebenheit und Lernschwäche sein (SUZUKI et al., 1998).

Beim Pferd scheint die TYRP1 Expression mit der Schimmelfarbe und Tumorbildung in Zusammenhang zu stehen (RIEDER et al., 2000).

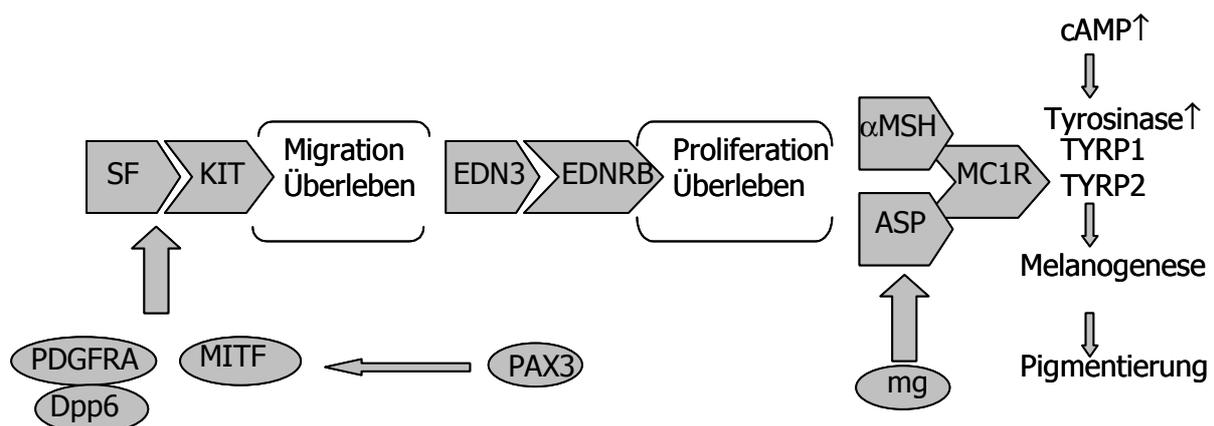


Abbildung 2.15: Schematische Darstellung des Zusammenwirkens der Produkte der Farbloci auf die Pigmentbildung 7 (SF ist synonym mit MGF)

## 2.10.4 Gene mit Einfluß auf die Melanosomenstruktur und –funktion

### 2.10.4.1 Myosin heavy polypeptide kinase class 5a (Myo 5A)

Der dilution-Locus der Maus codiert das kontraktile Protein Myosin 5A. Dieses ist ausschlaggebend für den Transport der Melanosomen in den Melanocyten und des glatten endoplasmatischen Reticulums in dendritischen Fortsätzen der Purkinjezellen des Gehirns (HUANG et al., 1998a, b; JACKSON, 1991). Die Melanosomen werden durch Myosin 5A an den Dendritenden angereichert und stehen so für den Transfer zu den Keratinocyten zur Verfügung. Myosin 5A hat wahrscheinlich eine ähnliche Funktion für den Transport aller Lysosomen

(WU et al. 1998). FUTAKI et al. (2000) identifizierten eine Mutation des Myo 5A Locus als Ursache des dilute-opisthotonus-Phänotyps der Ratte.

Das menschliche Gen liegt auf dem Chromosom 15 und wird mit MYH12 (Myoxin) bezeichnet (INTRONE et al., 1999). Bei der Griscelli Krankheit (GS), dem menschlichen Äquivalent des "dilution" Phänotyps, liegt eine Störung der Killerzell Funktion vor (WU et al., 1998). Zu den Krankheitssymptomen zählen außerdem Teilalbinismus mit silberner bis blonder Haarfärbung und schwere neurologische Störungen (INTRONE et al., 1999). Myosin 5 spielt wahrscheinlich auch eine Rolle bei der Entwicklung neuronaler Dendriten (LAMBERT et al., 1998).

#### **2.10.4.2 Pink eye dilution**

Mutationen des P-Locus der Maus kontrollieren die Melaninmenge, die in Augen und der Haut produziert wird. Beim Menschen sind sie Auslöser des Oculocutanen Albinismus 2 (OCA2). Das Produkt des P-Locus ist ein Membranprotein, das eine Kanal- oder Transporterstruktur aufweist. Seine genaue Funktion ist nicht bekannt, möglicherweise hat es eine Transportfunktion für die Aminosäure Tyrosin. In mutanten Zellen ist der Tyrosinase- sowie der TYRP1- und TYRP2-Spiegel vermindert, so daß das P-Protein für die Melanosomenreifung und die Melanosomenmembranstabilität eine Rolle zu spielen scheint (ORLOW and BRILLIANT, 1999). Es könnte an der Verbindung von Matrix und Prämelanosomenmembran beteiligt sein. Eine Funktion als Transporter für schwefelhaltige Gruppen wurde ebenfalls diskutiert (ROSEMBLAT et al., 1998).

#### **2.10.4.3 Lysosome trafficking regulator (LYST)**

Die Ursache für den "beige" Phänotypen der Maus bzw. das Chédiak-Higashi Syndrom (CHS) des Menschen sind Varianten des LYST Gens, das bei der Maus auf dem Chromosom 13 (KINGSMORE et al., 1996) und beim Menschen auf dem Chromosom 1 (PEROU et al., 1996) kartiert ist. Die Beeinträchtigung von Melanosomen, Lysosomen und Plättchenkörper, die einen gemeinsamen Ursprung haben läßt eine Funktion des LYST Proteins bei der Vesikelbildung oder deren Transport vermuten. Der Transport Tyrosinase haltiger Vesikel vom Golgi-Apparat zu den Prämelanosomen wird wahrscheinlich durch Mikrotubuli verwirklicht, mit denen der LYST assoziiert ist. Durch LYST Mutationen erreichen die Vesikel die Prämelanosomen nicht, und durch die Verschmelzung von Prämelanosomen entstehen Riesengranula (INTRONE et al., 1999). Mutationen in den homologen Genen wurden bereits beim Rind (KUNIEDA et al., 1999) und bei der Ratte (MORI et al., 1999) identifiziert.

#### **2.10.4.4 Hermansky-Pudlak Syndrom (HPS)**

Das Hermansky-Pudlak Syndrom des Menschen ist gekennzeichnet durch oculocutanen Albinismus, Gerinnungsstörungen und eine pulmonäre Fibrose. Der dazugehörige Genort HPS1 wurde auf dem Chromosom 10 kartiert. Krankheitsfälle, die nicht mit Mutationen dieses Gens assoziiert sind, machen jedoch deutlich, daß mehrere Gene an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Das homologe Gen zu HPS1 bei der Maus liegt auf dem "pale ear" Locus des Chromosoms 19. Die Funktion des Genprodukts ist bisher nicht bekannt, vermutlich ist es ebenfalls am Lysosomentransport beteiligt (TORO et al., 1999). Ein weiterer Genort der Maus, "pearl", stellt ebenfalls ein Modell für HPS dar. Dieses codiert eine Untereinheit eines Adapter Komplexes (AP3), der Signale löslicher Stoffe und von Membranproteinen, die Teil eines Vesikels werden, erkennt (INTRONE et al., 1999). Der "pearl" Locus befindet sich auf dem Chromosom 13 (SAGAI et al., 1998).

#### **2.10.4.5 100 kiloDalton glycoprotein (gp100)**

Das Genprodukt des "silver"-Locus ist ein transmembranes Protein, dessen genaue Funktion noch nicht bekannt ist. Es wird als PMEL17 (Melanocyte protein 17) beim Menschen und als gp100 bei der Maus bezeichnet. Das Gen ist bei der Maus auf dem Chromosom 10 und beim Menschen auf dem Chromosom 12 lokalisiert. Der Phänotyp ergrauter Haare durch den Verlust follikulärer Melanosomen wird durch eine Mutation hervorgerufen, die den Verlust eines Zielsignals zur Folge hat, so daß das Protein im Melanocyten fehlgeleitet wird. Es handelt sich bei dem Protein möglicherweise um strukturelles Matrixprotein der Melanosomen (MARTÍNEZ-ESPARZA et al., 1999). Ähnlich der TYRP1 Expression geht die Schimmelfärbung beim Pferd mit einer fehlenden und die Tumorbildung mit einer erhöhten PMEL17 Expression einher (RIEDER et al., 2000).

#### **2.10.4.6 Cu<sup>2+</sup> Transport ATPase (Atp7a)**

Das Menke-Syndrom des Menschen wird durch eine mangelhafte Funktion kupferhaltiger Enzyme ausgelöst. Die Resorption des Kupfers aus dem Darm ist gestört. Analog ist bei der "mottled"-Maus der Kupfertransport defekt. Das transmembrane Protein Cu<sup>2+</sup>-Transport ATPase (Atp7a) ist dafür verantwortlich. Abhängig von der Mutation sind neben der Tyrosinase noch andere Stoffwechselwege betroffen und führen zu unterschiedlich schweren Defekten (CECCHI et al., 1997; DAS et al., 1995).



Fortsetzung Tabelle 2.11: Übersicht über identifizierte Genprodukte der Farbloci, ihre Funktion und ihre phänotypische Auswirkung bei der Maus und beim Menschen.

Genort	Genprodukt/ Wirkung	Phänotyp Mensch	Maus/ Species	Weitere Species	Quelle
Spotch ( <b>sp</b> )	Transkriptionsfaktor ( <b>PAX3</b> )	Weißer Flecke, Innenohrdefekt <i>Waardenburg Syndrom I+III</i>			BARSH, 1996; JACKSON, 1997; SVIDERSKAYA et al., 1998; BOWLING, 1996; MCKUSICK et al., 1986-2000
Lethal spotting ( <b>ls</b> )	Endothelin 3 ( <b>EDN3</b> ), Melanoblasten-Proliferation und Differenzierung	Weißer Flecken, Megacolon <i>Hirschsprungische Krankheit, Shah-Waardenburg Syndrom</i>			BARSH, 1996; JACKSON, 1997; PAVAN et al., 1995; SVIDERSKAYA et al., 1998
Piebald spotting ( <b>S</b> )	Endothelin Rezeptor Typ B ( <b>EDNRB</b> )	Weißer Flecken, Megacolon <i>Hirschsprungische Krankheit, Shah-Waardenburg Syndrom</i>	Ratte, Pferd		BARSH, 1996; JACKSON, 1997; PAVAN et al., 1995; SVIDERSKAYA et al., 1998; GARIEPY et al., 1996
Extension ( <b>E</b> )	Melanocortin-1-Rezeptor ( <b>MC1R</b> ), Rezeptor des $\alpha$ -MSH	Gelbe oder schwarze Fellfarbe <i>Helle Haut und /oder rote Haare</i>	Pferd, Rind, Huhn, Meerschwein, Fuchs, Hund, Schwein		BARSH, 1996; JACKSON, 1997; KIJAS et al., 1998b; EVERTS et al., 2000; MARKLUND et al., 1996
Agouti ( <b>A</b> )	Agouti Protein ( <b>ASP</b> ); MSH Antagonist	Gelbe oder schwarze Fellfarbe <i>Für Mensch nicht beschrieben</i>	Fuchs, Schwein		BARSH, 1996; JACKSON, 1997; VAGE et al., 1997; LEEB et al., 2000
Mahogany ( <b>mg</b> )	Mahogany candidate Protein ( <b>Mgca</b> )	Hebt Agouti Wirkung auf <i>Für Mensch nicht beschrieben</i>			GUNN et al., 1999
Albino ( <b>C</b> )	Tyrosinase ( <b>TYR</b> ), katalisiert Dopa-chinon-oxidation	Albino <i>Oculocutaner Albinismus I, ocularer Albinismus</i>	Kaninchen, Rind		BARSH, 1996; JACKSON, 1997; SVIDERSKAYA et al., 1998
Brown ( <b>b</b> )	Tyrosinase related protein 1 ( <b>TYRP1</b> ), DHICA Oxidase	Braunes statt schwarzes Pigment <i>Oculocutaner Albinismus III</i>	Ratte		BARSH, 1996; JACKSON, 1997; STURM et al., 1998; SPONENBERG et al., 1997a
Slaty	Tyrosinase related protein 2 ( <b>TYRP2</b> ), Dopachrom-tautomerase	Farbaufhellung <i>Für Mensch nicht beschrieben</i>			BARSH, 1996; JACKSON, 1997

Fortsetzung Tabelle 2.11: Übersicht über identifizierte Genprodukte der Farbloci, ihre Funktion und ihre phänotypische Auswirkung bei der Maus und beim Menschen.

Genort	Genprodukt/ Wirkung	Phänotyp Mensch	Maus/ Species	Weitere Species	Quelle
Mottled ( <b>mo</b> )	ATPase alpha polypeptid ( <b>Atp7a</b> ), Kuppertransport	Scheckung, Knochenwucherungen <i>Menke-Syndrom/ Occipital-Horn-Syndrom</i>			LYON, 1960; JACKSON, 1997; DAS et al., 1995; CECCHI et al., 1997; OMIM, 2000
Pale ear ( <b>ep</b> )	Vesikelbildung	Farbaufhellung <i>Hermansky-Pudlak-Syndrom</i>			JACKSON, 1997; SAGAI et al., 1998; TORO et al., 1999
Pearl ( <b>pe</b> )	Adapter-Komplex ( <b>AP3</b> ), Lysosomentransport	Farbaufhellung <i>Hermansky-Pudlak-Syndrom</i> <i>Chédiak-Higashi-Syndrom</i>			SAGAI et al., 1998; INTRONE et al., 1999
Beige ( <b>bg</b> )	Lysosome trafficking regulator ( <b>LYST</b> ), Lysosomentransport	Farbaufhellung <i>Chédiak-Higashi-Syndrom</i>			JACKSON, 1997; PEROU et al., 1996; INTRONE et al., 1999
Dilution ( <b>d</b> )	Myosin 5a ( <b>Myo5a</b> ), Melanosomentransport	Farbaufhellung, Krämpfe <i>Griscelli-Syndrom</i>	Ratte		JACKSON, 1997; OHNO et al., 1996; WU et al., 1998; FUTAKI et al., 2000; INTRONE et al., 1999
Pink-eye-dilution ( <b>p</b> )	Membranprotein mit Transportfunktion	Farbaufhellung, Infertilität <i>Oculocutaner Albinismus II</i>			JACKSON, 1997; ORLOW and BRILLIANT, 1999
Silver ( <b>si</b> )	<b>gp100</b> , Melanosomen-Matrix-Protein	Ergrauen <i>Für Mensch nicht beschrieben</i>			JACKSON, 1997; MARTINEZ-ESPARZA et al., 1999
Misty ( <b>m</b> )	Untereinheit der Adenylatcyclase ?	Farbaufhellung <i>Für Mensch nicht beschrieben</i>			SVIDERSKAYA et al., 1998
?	Proopiomelanocortin ( <b>POMC</b> ), Melanocortinvorläufer	Verfettung, Nebenniereninsuffizienz, gelbe / rote Haarfarbe für Maus und Mensch			YASWEN et al., 1999; KRUDE et al., 1998; BARSH, 1996
?	Adreno-corticotropes Hormon ( <b>ACTH</b> )	Hyperpigmentierung, Nebenniereninsuffizienz für Maus und Mensch			BARSH, 1996

Modifiziert nach BARSH, 1996; JACKSON, 1997 u.a.

Tabelle 2.12: Chromosomale Lokalisation der identifizierten Genorte bei Maus, Mensch und Schwein

Genort	Maus Chromosom	Mensch Chromosom	Schwein Chromosom	
KIT	5	4	8	<p>Chromosomenlokalisierung der Maus entnommen aus: Mouse Genome Informatics MGI (<a href="http://www.informatics.jax.org">www.informatics.jax.org</a>)</p> <p>Chromosomenlokalisierung des Menschen entnommen aus: Online Mendelian Inheritance in Men OMIM (<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchmap.html">www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchmap.html</a>)</p> <p>*searchomim.html)</p> <p>Chromosomenlokalisierung des Schweins entnommen aus: Pig Gene Database PiGBASE (<a href="http://www.ri.bbsrc.ac.uk/pigmap/pigbase/pigbase.html">www.ri.bbsrc.ac.uk/pigmap/pigbase/pigbase.html</a>)</p> <p>**KIJAS et al.1998a</p>
MGF	10	12		
PDGFRA	5	4	8	
Dpp6	5	7		
MITF	6	3		
PAX3	1	2		
EDN3	2	20		
EDNRB	14	13	11	
MC1R	8	16	6	
ASP	2	20*	17**	
TYR	7	11*	9	
TYRP1	4	9		
TYRP2	14	13	11	
Atp7a	X	X		
AP3	13	5		
LYST	13	1		
MYO5a	9	15		
P	7	15*		
gp100	10	12		
m	4			
POMC	12	2		
ep	19	10*		

### **2.11 Evolutionärer Aspekt**

Die Homologien der Farbgene der Säugetiere und des resultierenden Phänotyps lassen vergleichend Rückschlüsse auf das Alter und die Bedeutung der Gene und ihrer Mutationen zu (SEARLE, 1968). So ist der Agouti-Locus sehr weit verbreitet und bietet die Grundlage zur Ausbildung einer Tarnfarbe. Zu den verbreiteten Genen zählen weiterhin der E-, D- und B-Locus. Der Albino Phänotyp ist dagegen bei den Huftieren und bei Hund und Katze ausgesprochen selten und birgt einen Selektionsnachteil. Der P-Locus ist nur bei Nagetieren und beim Menschen bekannt, ähnliche Verhältnisse liegen für Muster, wie den Streifen und Flecke bei der Katze und dem Dachsgesicht beim Schaf, vor. Obwohl Muster, die weiße Flecke oder Scheckung beinhalten, bei sehr vielen Haustieren bekannt sind, kommen sie in wilden Spezies kaum vor und sind wahrscheinlich erst nach der Domestikation entstanden (SEARLE, 1968).