

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

Hauptgene (Majorgene) in der Tierzucht Exterieur – Fruchtbarkeit – genetische Abnormalitäten (letale Genmutationen)

László Zöldág
Prof. emeritus

Prüfungsfragen zu Hauptgenen

- Wichtigste Hauptgene betreffs Exterieur in der Tierzucht
- Fellfarbvererbung bei Haustieren: Pigmentsynthese, Pigmenttypen, Albinismus
- Fellfarbvererbung bei Haustieren: Grundfarben, die wichtigsten Genfunktionen der Fellfarben
- Wichtigste Hauptgene betreffs Fruchtbarkeit in der Tierzucht
- Wichtigste Hauptgene betreffs genetischen Abnormalitäten in der Tierzucht
- Sterblichkeit, letale Genmutationen in der Tierzucht

Angaben zum Säugetiergenom (Durchschnittswerte, bp)

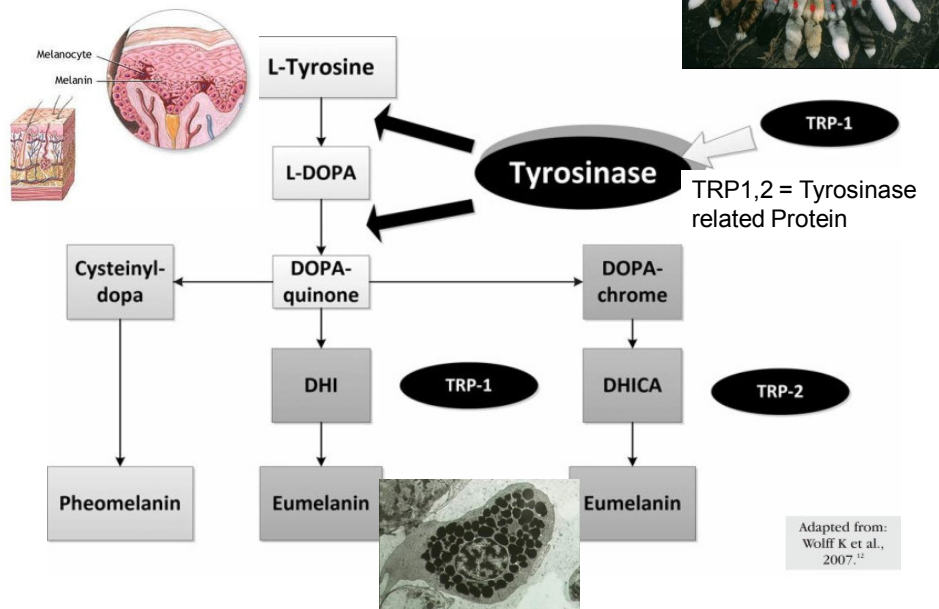
- **Genomgröße:** $\sim 3 \times 10^9$ bp
- **Anzahl der Gene:** $\sim 20\text{-}25.000$ (Human: kleinste Chromosome Y mit 98 Genen, größte Autosome No1 mit 2.514 Genen)
Gengröße: ~ 54.000 bp (größtes Gen: DMD-Dystrophin mit mehr als 2 Mill. bp)
- **Anzahl der Exons** (~ 170 bp) in einem Gen: 8.8
- **Anzahl der Introns** (~ 5400 bp) in einem Gen: 7.8
- **Kodierende DNS:** 1.1×10^9 bp
- **Nicht kodierende** (Introns + intergenische) DNS: 1.9×10^9 bp
 - Rolle: unbekannt? Matrix?, Chromatinstruktur und Gestaltung der Chromosomarchitektur (sehr starke Korrelation zwischen der nicht kodierenden DNA (Introns, sowie intergenischen DNA) und der Chromosomgröße ($r=0.95\text{-}0.97$))

Autosomale Hauptgene (Majorgene) in der Tierzucht: Pigmentsynthese

- **Hormon + Rezeptor Bindung:**
 - **Pigmentsynthese:** α -MSH (Melanozyten stimulierendes Hormon) + MC1(R)ezeptor (Melanokortin-Rezeptor, E-Lokus, Extension).
- **Enzyme und Protetine zur Synthese:**
 - Agouti (A-Lokus, ASIP) signaling prrotein.
 - Tyrosinase (C-Lokus, Colour) + andere Enzyme (wie TRP1,2, tyrosinase related protein, B-Lokus, black).
 - Aus Aminosäure Tyrosin \rightarrow Melanin (Pigment: Eumelanin und Phäomelanin) synthetisiert.
 - In den Melanosomes der Melanozyten (Pigmentzellen).
- **Pigment-(Melanin-)Typen:** zwei Makromolekülen werden synthetisiert und modifiziert:
 - Eumelanin (dunkel, schwarz) und
 - Phäomelanin (rot)



Autosomale Hauptgene (Majorgene) in der Tierzucht: Pigmentsynthese in Melanozyten



Autosomale Hauptgene (Majorgene) – Hauptgenorte für Fellfarben

- **Hauptgenorte:**
 - **Lokus A:** (Agouti, Agouti signaling protein, ASIP).
 - **Lokus B:** (black, schwarz, TRP1, tyrosinase related protein).
 - **Lokus E:** (MSHR, MCR, Melanokortin-Rezeptor).
 - **Lokus C:** (Albino-Lokus, colour, Pigmentsynthese, TYR, Tyrosinase)
- **Hauptfarben: wild, schwarz, braun, rot, Albino-Albinoid Variant**
- **Weitere Farben und Genorte:**
 - D-dilution, Rn-roan, G-grey, S-spotting, Overo, Tobiano and W-white.
 - Vererbung über **etwa 8 Genorten** und durch multiplen Allelen.
 - **Epistase** (interlokale Interaktion) ist häufig
- **Rassenmerkmal, Ästhetik, Qualitätsmerkmal bei Haustieren**

Autosomale Hauptgene (Majorgene) - Genorte für Fellfarben

- **Wichtigste Allelfunktionen am Locus A und B**

- **Locus A** (ASIP, agouti signalling protein, agouti peptide): **Polymorphismus: $A^y > A^{w/+} > a^t > a$**
 - **$A^{w/+}$: Wildtyp**, normale Tyrosinase-Aktivität, **Eumelanin und Phäomelanin** werden synthetisiert.
 - **aa** (kein Agouti-Protein), ständige Tyrosinase-Aktivität, **nur Eumelanin-Synthese, Schwarz** rezessiv: **aa**.
- **Locus B** (TRP1, tyrosinase related protein):
 - **B: Schwarz** dominant.
 - **bb: braun**.



Autosomale Hauptgene (Majorgene) - Genorte für Fellfarben

- **Wichtigste Allelfunktionen am Locus E und C**

- **Locus E** (MCR, Melanokortin-Rezeptor):
 - **E**: normale, MSH abhängige Tyrosinase-Aktivität, **Eumelanin und Phäomelanin-Produktion, Wildtyp** (im Bauchbereich heller, Agouti-Farbe)
 - **ee**: niedrige Tyrosinase-Aktivität, Rezeptor-Mutation, nicht völlig funktionsfähig, **nur Phäomelanin-Produktion ist möglich: Rot (ee)**
- **Locus C** (Tyrosinase, Albino, colour):
 - **C: volle Farbe** und Pigmentsynthese und normale Tyrosinase-Aktivität;
 - **cc**: albinoid und **Albino-Varianten (cc)**



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

Allele in Dominanz-Reihe:

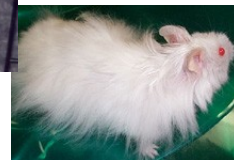
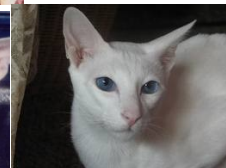
C: normale Pigmentsynthese

c^{ch}: Chinchilla

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

c^b: Blauäugiger Albinismus

c: rotäugiger Albinismus



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

Allele in Dominanz-Ordnung beim Kaninchen:

C: normale Pigmentsynthese

c^{ch}: Chinchilla

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

c^b: Blauäugiger Albinismus

c: rotäugiger Albinismus (Neu-Zealand)



Colour Loci

Little's Locus Symbol	Gene	Action	Canine chromosome	Human chromosome
A for agouti	<i>agouti peptide</i>	hair changes colour along its length or over parts of the body	?	20q11
B for brown	<i>TYRP1</i>	brown or black eumelanin in dogs	11	9p23
C for colour	<i>tyrosinase</i>	some forms of albinism	21	11
E for extension	<i>MC1R</i>	eumelanin or phaeomelanin in dogs	5	16q24
D or G?	<i>TYRP2</i>	greying in mice	22	13q32
R or T?	<i>KITLG</i> or <i>MGF</i>	roan in cattle	15	12q22
S ?	<i>KIT</i>	white spotting in pigs and cattle	?	4q12
S?	<i>EDNRB</i>	overo in horses	22	13q22-q31
S?	<i>PAX3</i>	spotting in mouse	37	2
S?	<i>MITF</i>	eye size & colour in mouse	(20?)	3p

Autosomale Hauptgene (Majorgene) - Exterieur

- **Hornlosigkeit** (P-Gen, polled, dominant, bevorzugt in Zucht)
 - **Dominant (P-) zu Hornung (pp)** (Selektionsprobleme, Heterozygoten sind auch hornlos!)
 - **Beim Rind** (Heterozygoten-Selektion möglich durch STR-PCR).
 - **Bei Ziegen: Pleiotropie** in beiden Geschlechtern, Homozygote (PP) Ziegen sind intersex und ein Teil der Böcke steril.
 - **Beim Schaf** Geschlechtsabhängige Expression, keine Pleiotropie (es gibt auch die rezessive Form der Hornlosigkeit, pp)



Autosomale Hauptgene (Majorgene) - Exterieur

- **Teppich-Wolle Gen** in Neu Zealand
Romney Langwoll-Schaf
- **Haarschafe:** haarige Wolle, N^d
(Nielson/Dry)-Gen
- Erbgang ist **autosomal, mit
inkompletter Dominanz:** „n“
Wollgenmutation in Homozygoten 65%
Haaren (Medullation), ideal für
Teppichproduktion.
- Ähnliche Mutationen in Drysdale und
Tukidale Schafrassen (N^t -Gen)
- Zucht von Milch- und Fleisch-
Haarschafen ist sehr aktuell!



Muskelhypertrophie (mh) beim Rind - Exterieur

- **Myostatin-Genmutation**
(Doppellender)
 - **Erbgang:**
 - Autosomal rezessiv, **AR**, Weißblaue Belgier
Fleischrind.
 - Oder maternale **Imprinting** in Piemontese.
 - Lokalisation: Chromosome No 2 (Bos
taurus Autosome 2, BTA2).
 - **Mehrere Myostatin Genmutationen** sind
bekannt: **genetische Heterogenität.**
 - **Geschlechtsbeeinflusst** (Vererbung und
Merkmal).
 - Vererbt und exprimiert sich in beiden
Geschlechtern - verschiedenerweise.
 - Bei Bullen stärker!
 - **20-30% mehr Fleisch.**
 - **Gentest** möglich.



Muskelhypertrophie (mh) beim Rind - Exterieur

- **Nachteile** der Muskelhypertrophie:
 - **Schweregeburten.**
 - Nur **künstliche Besamung (KB)** möglich (die Bullen haben Schwierigkeiten bei der Belegung).
 - Die Kälber kommen zur Welt in meisten Fällen durch **Kaiserschnitte (zu oft geht es nicht!)**
 - Verminderte **Fruchtbarkeit** (Kälberzahl pro Kuh weniger).
 - Geringere **Milchproduktion** (Fleischrind!)



Muskelhypertrophie (CLPG) beim Schaf - Exterieur

- **Callipyge-Gen** (CLPG bei mehreren Schafrassen)
 - **Dominante** Vererbung
 - Genomiale (**maternale**) **Imprinting.**
 - Lokalisation: Chromosome No 18.
 - SNP, Gentest möglich
 - Texel-Schaf
 - **Paternale Vererbung: exprimiert in beiden Geschlechtern.**
- **CLPG Allelvarianten, Genotypen** (CLPG^P/clpg; CLPG^P/CLPG^M; clpg/CLPG^M):
 - CLPG^P - aktiviert während Spermatogenese, und exprimiert in Körperzellen und in beiden Geschlechtern der Nachkommengeneration.
 - clpg - kein Mutantgen, normale Bemuskulung
 - CLPG^M - inaktiviert (imprinted) während der Oogenese, nicht exprimiert in Körperzellen der Nachkommen



Autosomale Hauptgene (Majorgene) - Exterieur

Braman, N'dama

Thermotoleranz (Hitzeresistenz) beim Rind (bevorzugt in tropischer, subtropischer Zucht!)

In Hitzestress: Abnahme der Produktion, Geschlechtsaktivität und Reproduktion, embryonale Mortalität!

Thermotoleranz-Gene: HSP70 (heat shock protein), „**slick hair**“ (glattes, glänzendes Haar, BTA20, AD)

Thermotolerante Rinderrassen: Bos indicus: Braman, Zebu-Typen; Bos taurus: N'dama, Senepol (St Croix), Romosinuano (Col) und andere angepasste Taurus-Typen: Rio Limon (Ven), Caracu (Bra), Carora (Ven)

Vorteile: gute Produktion und Reproduktion unter heißen, feuchten klimatischen Verhältnissen ($\geq 35^\circ\text{C}$!)



Autosomale Hauptgene (Majorgene) - Fruchtbarkeit

- **Dominante**

Fruchtbarkeitsgenmutationen beim Schaf (an Chromosom 6 und X) mit **Zwillings- und Mehrlingsgeburten:**

- **1. Fec(B) Gen** (Fekunditätsgen in australischem Booroola Merino-Schaf, BMPR-1B, bone morphogenetic protein)

Rezeptorprotein von einem **Wachstumsfaktor**

- **2. FecX Gen** (X-gebundenes Fekunditätsgen, BMP15, bone morphogenetic protein, oder GDF9B, growth differentiation factor, **Wachstumsfaktor**).

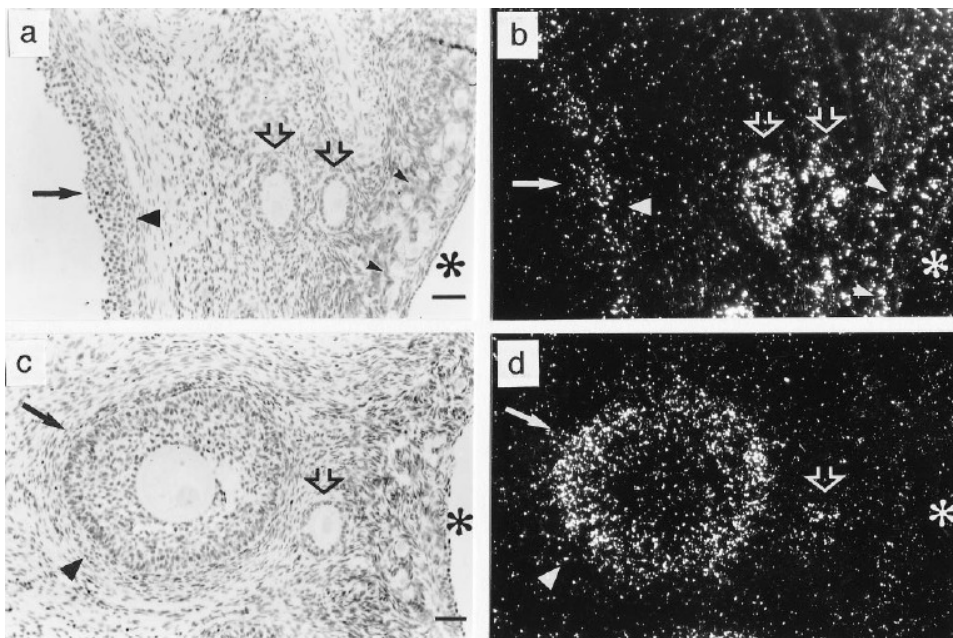
- **Fruchtbarkeitsgene beim Schwein: Östrogen- und Prolaktinrezeptor-Gen** bei chinesischen Schweinerassen (Meishan, Taihu), höhere Wurfgrößen.



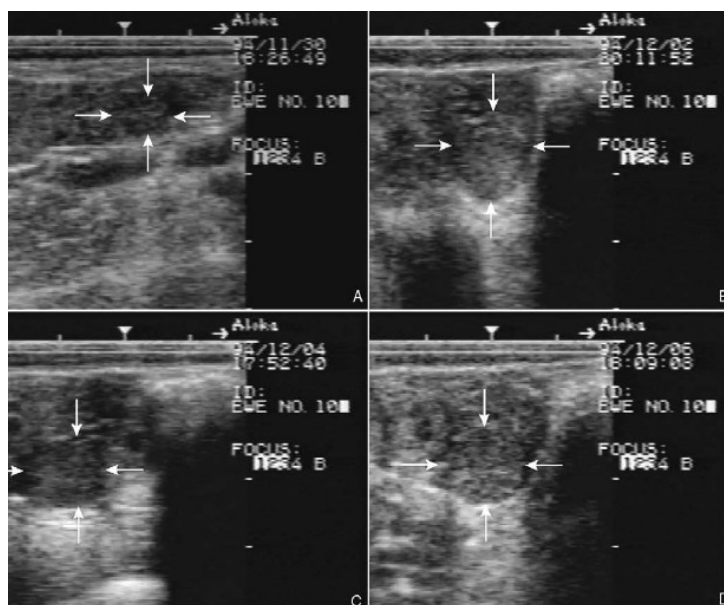
FecB, BMPR-1B Rezeptorgen-Funktion



- **Geschlechtsbestimmte** Expression!
- In Hetero- und Homozygoten: Verminderung der Inhibin- und 17-beta-Östradiol-Produktion in Granulosazellen während des Follikelwachstums und der Reifung, **selektiver FSH-Modulator (Stimulierung und Verlängerung der FSH-Wirkung): Polyovulation, Mehrlingsgeburten (Wurf!)**
- **Dominante und positive Dosiswirkung:** in Homozygoten höhere Ovulationsraten und Wurfgrößen
- **Polymorphismus** (min. 3 funktionsfähige Allelmutanten)
 - Booroola Merinoschaf, Garole (Bengal) Zwergschaf: **FecB**
 - Thoca Island-Schaf: **FecI**
 - Lacaune Fleischschaf: **FecL**



BMPR-1B Genexpression in Eierstocksfollikeln (mRNS-Nachweis)



K.L. Davies et al.: Gelbkörper (Corpora lutea) nach verschiedenen Ovulationraten beim Schaf
Anim. Reprod. Sci. 2006.

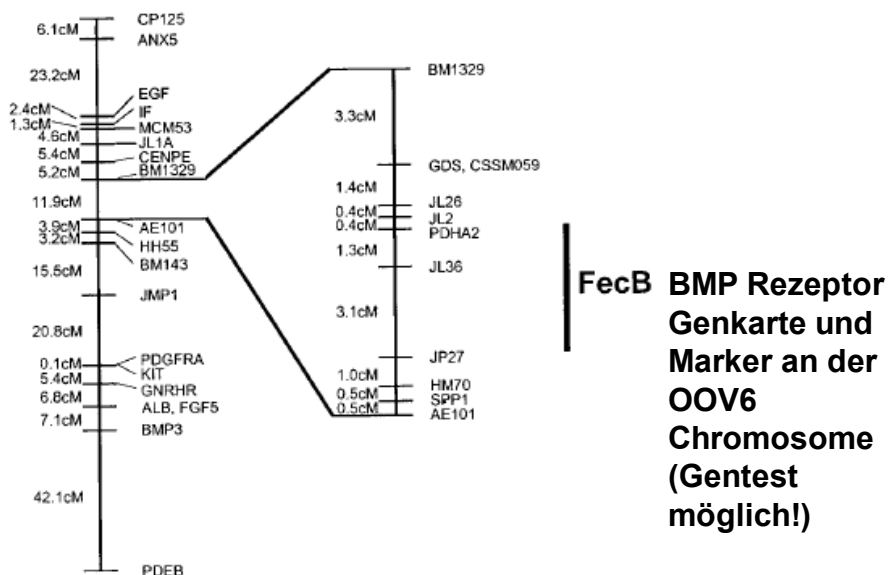


FIG. 1. The comprehensive map of sheep chromosome 6 (OOV6) and the lod 3 support region for *FecB*. Intermarker distances are also shown in Kosambi cM. Chromosome 6 marker data from the Booroola half-sib families, backcross families, and from the international mapping flock were combined, and a comprehensive linkage map created using CRI-MAP.

Theresa Wilson et al.:
Biology of Reproduction,
2001. 64. 1225-1235

FecX, BMP15, GDF9B Wachstumsfaktor Genfunktion

- **Geschlechtsbestimmte** Expression, Pleiotropie!
- Wirkung **nur in Heterozygoten!** Wie beim BMPR-Gen, **Polyovulation, Mehrlingsgeburten** (vor Allem Zwillinge)
- **Dominante und negative Dosiswirkung:**
homozygote Auen sind ovariell steril, unfruchtbar, Heterozygoten-Überlegenheit!
- **Genomiale Imprinting** selten
- Polymorphismus (min. 5 funktionsfähige Allelmutanten)
 - Romney, Inverdale Schafrassen: FecX^I
 - Irisch Belclare, Galway, Hanna Schafrassen: FecX^B FecX^G FecX^H
 - Coopworth, Woodland: FecX2W maternale *genomiale Imprinting*



Exon-1, 2-Punktmutationen und Allelpolimorphismus

TABLE 1. Polymorphic sequence variations in *GDF9* (growth differentiation factor 9) and *BMP15* (bone morphogenetic protein 15) within the Cambridge and F700-Belclare flocks.

Gene	Variant ^a	Base change	Coding base (bp)	Coding residue (aa)	Mature peptide residue (aa)	Amino acid change
GDF9	G1	G-A	260	87		Arg (R)-His (H)
	G2	C-T	471	157		Unchanged Val (V)
	G3	G-A	477	159		Unchanged Leu (L)
	G4	G-A	721	241		Glu (E)-Lys (K)
	G5	A-G	978	326	8	Unchanged Glu (E)
	G6	G-A	994	332	14	Val (V)-Ile (I)
	G7	G-A	1111	371	53	Val (V)-Met (M)
	G8	C-T	1184	395	77	Ser (S)-Phe (F)
BMP15	B1	CTT del	28-30	10		Leu deletion
	B2	C-T	718	239		Gln (Q)-STOP
	B3	T-C	747	249		Unchanged Pro (P)
	B4	G-T	1100	367	99	Ser (S)-Ile (I)

^a The variants in bold are associated with sterility.

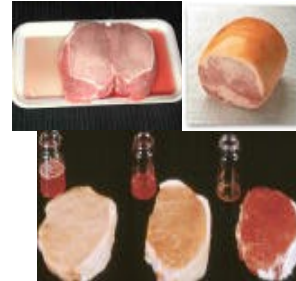
J.P. Hanrahan et al.: Mutationen in Genen FecX (GDF9 und BMP15)...
Biology of Reproduction, 2004. 70. 900-909

Autosomale Hauptgene (Majorgene) - Abnormalitäten

- **Streßempfindlichkeit beim Schwein:** **PSE** (pale, soft, exudative), **DFD** (dark, firm, dry), **PSS** (porcine stress syndrome), **MHS** (malignant hyperthermia syndrome):
 - Wässrige, weiße Fleisch-Kvalität
 - Autosomal rezessiv, unvollständige Penetranz,
 - Ryanoid-Rezeptorgen, (Ca-Kanälchen, RYR1, Chrom. 6),
 - Selektion der Heterozygoten, Gentest möglich.
- **Streßempfindlichkeit** kommt auch beim Hund (Windhunde) und Menschen vor (CSS, canine stress syndrome, HSS, human stress syndrome).



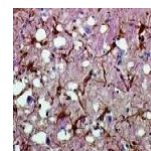
Pietrain und Landrassen



Normal

Autosomale Hauptgene (Majorgene) - Abnormalitäten

- **Krankheitsresistenz** beim Schwein:
 - Rezessive Vererbung.
 - Oedemkrankheit (E. Coli-Durchfall, K88 E. coli Stamm-Resistenz).
 - Mangel an K88 E. coli Rezeptoren im Darmkanal (bei chinesischen Schweinerassen).
- **Kongenitale Myotonie** (Myotonia congenita) bei der Ziege (Rassenstandard, Tennessee fainting goat, wooden leg goat)
- **Resistenzhaplotype** für Scrapie (Traberkrankheit) beim Schaf:
 - Prionkrankheit.
 - Encephalomyelopathie beim Schaf und der Ziege
 - **Resistenzallel (Resistance-associated allele):** **ARR** (Zucht mit **ARR/ARR** Homozygote Schafböcken!)



Myotonia congenita bei der Tennessee Ziegenrasse

- **Kalium-Kanälchen Mutation**
(chloride ion channel gene,
CLCN1 Gen,
 - **Erbgang:** autosomal rezessiv, **AR**).
 - Muskelkrämpfe (Erstarren, Muskelstarr) nur in **Homozygoten**.
 - **Kongenitale Myotonie** (wooden-leg or faint goat).

Tennessee
Faint
Ziegenrasse



Letalität, Letalgene in der Tierzucht - Abnormalitäten

- **Große Anzahl** von Letalfaktoren, bei meisten Tierarten bekannt.
- **Letalität (Tod):** embryonale Resorption, fetale, postnatale (frühe, späte) Mortalität, (natürliche Selektion?)
- **Rezessive Allel-Mutationen:** in **Mehrheit**, Absterben nur bei Homozygoten, Heterozygoten sind Anlageträger! (DUMPS, BLAD beim Rind, **natürliche Selektion**).
- **Dominante Allel-Mutationen:** **Heterozygoten** können **gewünschte Varianten** sein, Homozygoten sterben vor dem fortpflanzungsfähigen Alter, **Segregation: 2:1!** (Pleiotropie: Farbe + Vitalität, Gendosiswirkung)

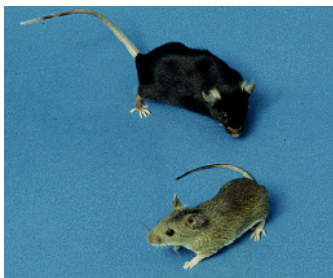


Mumifizierte Feten beim Hund und der Katze



Erwähnenswerte dominante Letalgene in der Tierzucht

- **Feldmaus: wilde- und gelbe Fellfarbe** ($a+aY$, $a+a+$, $aYaY$ letal), Rückkreuzung 1:1 Verhältnis
- **Haarlosigkeit beim Hund** (mexikanische und peruanische Nakthunde, HH letal)
- **Stummelschwänzige Manxkatzen:** Schwanzlosigkeit ($MxMx$ letal)
- **Merle-Faktor beim Hund** (Collie, MM postnatal letal oder lebensschwach)
- **Platinmutante des Silberfuchses** (WW^P , WW , $W^P W^P$ fetales Absterben bei Homozygoten)
- **"White face" Mutante des Silberfuchses** (W^lW , WW , W^lW^l letal, $W^P W^l$ ebenfalls letal!)
- **Dominantes Weiß und Roan-Schimmel beim Pferd** (Homozygoten sind embryonal letal)
- **LWO (letal white overo Fohlen)** bei Paint/Pinto Pferderassen (linkage, Megakolon, Aganglionose, Hirschsprung-Krankheit, OO weiße Fohlen letal postnatal)
- **Chondrodysplasie (Zwergwuchs): Rind (Dexter) und Katze (Munchkin)** (Homozygoten sind letal)
- **Shiraz Genmutation** (graues Karakul-Lamm, $ShSh$ letal nach dem Absetzen)



Feldmaus: wilde- und gelbe Fellfarbe
(Genotypen: $a+aY$, $a+a+$, **$aYaY$ letal**),
Rückkreuzung 1:1 Verhältnis

Haarlosigkeit als Rassenstandard bei chinesischen, peruanischen und mexikanischen Nakthunden ($Hh \rightarrow HH \rightarrow$ **embryonal lethal**)



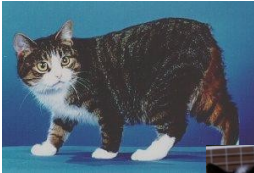
Manx, Platin, Weißkopf und Merle Genmutationen bei Fleischfressern:

Stummelschwänzige Manxkatzen: Schwanzlosigkeit (Mxmx, mxmx, **MxMx letal**)

Merle-Faktor beim Hund (Collie, Mm, mm, **MM postnatal letal oder lebensschwach**)?

Platinmutant beim Silberfuchs (WW^P , WW, **$W^P W^P$ fetales Absterben**)

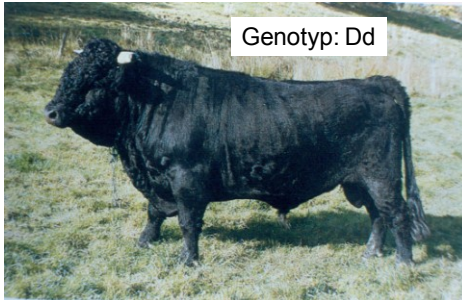
"White face" Mutant beim Silberfuchs ($W^I W$, WW, **$W^I W^I$ letal, $W^P W^I$ ebenfalls letal!**)



Dominantes Weiß (Ww), und Roan-Schimmel beim Pferd (WW und **RnRn-fetales Absterben**, Ww, Rnrn Heterozygoten)

Overo (Oo) Weiß-Schecken beim Pferd: LWO (letal white overo Fohlen) bei Paint/Pinto Pferderassen (linkage, Megakolon, Aganglionose, Hirschsprung-Krankheit, **OO weiße Fohlen sind letal postnatal**)





Genotyp: DD



Dexter-Rind (D): Mutant der Kerry Fleischrinderrasse.
 Zwergrind: **D/d Heterozygote**,
letales „Bulldog“-Kalb: DD Homozygote

Shiras-Faktor in Karakul Schafrasse (**Sh Genmutation**)
 Graues Karakul-Lamm:
Sh/sh Heterozygote ist normal graufarbig.
ShSh Homozygote ist **letal** nach dem Absetzen wegen Pansendysfunktion.



Dexter-Rind und Munchkin-Katze (Genotyp: Dd, Heterozygote)

