Populationsgenetik

„Rabbits exhibit exceptional phenotypic diversity, are of great commercial value, and serve as important animal models in biomedical research.“
Carneiro *et al.*, 2011[1)]

Sowohl historische Berichte als auch jüngere populationsgenetische Analysen (z.B. Carneiro *et al.*, 2011[2)] oder Alves *et al.*, 2015[3)]; siehe auch: Geschichte) deuten darauf hin, dass die heutigen Hauskaninchen allein von einer französischen Population der Unterart *O. c. cuniculus* abstammen, bei der sich während oder nach dem Eiszeitalter (Pleistozän), jedoch noch Tausende Jahre vor ihrer Domestikation, ein genetischer Austausch mit einer weiteren Unterart, *O. c. algirus*, ereignete. Im Vergleich zu anderen Tierarten fand die Domestikation von Kaninchen erst sehr viel später und ausschließlich in Westeuropa statt. Die Ergebnisse von Carneiro *et al.*, 2011 lassen außerdem vermuten, dass die nacheiszeitliche Besiedelung Südfrankreichs durch *O. c. cuniculus*, ausgehend von der Iberischen Halbinsel, bzw. insbesondere der initiale Domestikationsprozess (Haltung von Wildkaninchen in Klöstern, ummauerten Gehegen oder auf kleinen Inseln; Zähmung ab etwa 600 n. Chr), mit einem starken genetischen Flaschenhals (*Bottleneck*) einherging: es waren wohl höchstens ~1.200 Individuen – weibliche und männliche Tiere zu etwa gleichen Anteilen – an der Haustierwerdung beteiligt, und nur etwa 60% der in der französischen Ursprungspopulation vorhandenen genetischen Variabilität (oder: genetischen Vielfalt) sei erhalten geblieben.
Für ihre vergleichende Untersuchung von DNA-Sequenzen – autosomale und X-chromosomale Introns, weitere Fragmente – zogen sie Wildkaninchen (*O. c. algirus* aus dem Südwesten der Iberischen Halbinsel, n=10, und *O. c. cuniculus* aus dem Nordosten der Iberischen Halbinsel, n=12, oder aus Frankreich, n=15) sowie Hauskaninchen verschiedener Rassen (Hasenkaninchen, *Champagne d'Argent*, Chinchilla, Englische Widder, Englische Schecken, Burgunder, Französische Angora, Belgische Riesen, Kalifornier, Ungarische Riesen, Weiße Neuseeländer, Hermelin, Thüringer, Weiße Wiener und Rex; n=25) heran. Die Rassen wurden so ausgewählt, dass sie ein breites Spektrum von Phänotypen repräsentieren, möglichst alt und nur wenig miteinander verwandt sind, sowie verschiedene Nutzungszwecke widerspiegeln.

Ähnliche Ergebnisse erzielten Alves *et al.*, 2015[4)]; hier wurde ein Verlust genetischer Variabilität von 12% während der nacheiszeitlichen Besiedelung Frankreichs, von 21% während dem folgenden initialen Domestikationsprozess, sowie von weiteren durchschnittlich 23% während der späteren Rassenbildung (16.-20. Jahrhundert) abgeleitet. Die Diskrepanz zu Carneiro *et al.*, 2011 – 21% vs. ~40% – sei erklärbar durch 1) die Verwendung von Mikrosatelliten anstelle von SNPs (siehe Bestimmung genetischer Variabilität); 2) eine größere Stichprobe; 3) unterschiedliche Methoden der statistischen Auswertung.
Eine weitere, übereinstimmende Feststellung beider Arbeiten war die starke genetische Differenzierung zwischen den betrachteten Kaninchenrassen, d.h. die Rassen zeichneten sich durch weitgehend geschlossene, rassespezifische Genpools aus.
Alves *et al.*, 2015 bezogen insgesamt 471 Kaninchen ein: Wildkaninchen der Unterarten *O. c. cuniculus* aus dem Nordosten der Iberischen Halbinsel (n=39) oder aus Frankreich (n=92); Hauskaninchen der Rassen Hasenkaninchen, *Champagne d'Argent*, Chinchilla, Englische Schecken, Englische Silber, Burgunder, Französische Angora, Französische Widder, Belgische Riesen, Kalifornier, Ungarische Riesen, Neuseeländer, Farbenzwerge, Castor-, Chinchilla- (und Weiß-)Rexe, Thüringer und Weiße Wiener (n=340).

Bestimmung genetischer Variabilität

Der vererbbaren phänotypischen Variabilität bei Lebewesen liegt meist eine genetische Basis, d.h. ein Polymorphismus auf DNA-Sequenzebene, zugrunde. Mit der Entwicklung molekularer Methoden ab der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde es möglich, diese genetische Variabilität zu bestimmen, und moderne Hochdurchsatz-Sequenziermethoden (*next-generation sequencing*, NGS) erlauben es sogar, Polymorphismusdaten über gesamte Genome hinweg zu ermitteln.
Molekulare Varianten, die beim Sequenzieren entdeckt werden, sind: Einzelnukleotidpolymorphismen (*single nucleotide polymorphisms*, SNP), Insertionen und Deletionen (sogenannte *indels*, Indels) oder repetitive Sequenzen (*tandem arrays*; je nach Länge Mikrosatelliten, Minisatelliten oder Satelliten).[5)]

Nukleotiddiversität

Eine Möglichkeit zur Quantifizierung der Variabilität einer Stichprobe (von *n* homologen DNA-Sequenzen) ist die Berechnung der Nukleotiddiversität **π** (nach Tajima, 1983): sie beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass zwei zufällig gewählte Sequenzen einer Stichprobe an einer Nukleotidstelle verschieden sind.[6)]

Eine weitere Möglichkeit zur Berechnung der Nukleotiddiversität, $\boldsymbol{\theta_W}$, stellte G. A. Watterson (1975) vor. Für Stichproben mit $n > 2$ können sich die beiden Definitionen unterscheiden, denn Wattersons Methode berücksichtigt nur die Anzahl der SNPs, während in π auch die Frequenzen der Polymorphismen enthalten sind.[7)](S. 8)

In Carneiro *et al*., 2011[8)] waren die Durchschnittswerte für $\pi^{\text{Hauskaninchen}}$ vergleichbar mit Werten, die zuvor, in anderen Studien, für domestizierte Arten wie Rinder oder Hunde ermittelt worden sind, allerdings, sowohl für das X-Chromosom als auch für die Autosomen, deutlich kleiner als die entsprechenden Durchschnittswerte für $\pi^{\text{Wildkaninchen}}$ (Tabelle 1).

Tabelle 1: Nukleotiddiversitäten für Wildkaninchen- und Hauskaninchenpopulationen (neun autosomale und sieben X-chromosomale Loki zusammengefasst)[9)]

Population	**Durchschnitt π (%)**	**Durchschnitt θ_W (%)**
O. c. algirus (Wildkaninchen, Iberische Halbinsel)	0,648	0,722
O. c. cuniculus (Wildkaninchen, Iberische Halbinsel)	0,625	0,670
O. c. cuniculus (Wildkaninchen, Frankreich)	0,368	0,335
O. c. cuniculus (Hauskaninchen)	0,195 (0,000-0,760 für die verschiedenen Loki)	0,165

In einer Folgestudie (Carneiro *et al*., 2012[10)]) mit größerem Sequenz-Datensatz waren die ermittelten Nukleotiddiversitäten für Wildkaninchen (Tabelle 2) in etwa vergleichbar mit jenen aus Carneiro *et al*., 2011 (Tabelle 1) – Sequenziert wurde das Transkriptom aus Hirngewebe von jeweils sechs (je 3x weiblich und 3x männlich) nicht verwandten Tieren der beiden Unterarten *O. c. algirus* (insgesamt 3.547 Protein-codierende Gene) und *O. c. cuniculus* (insgesamt 3.484 Protein-codierende Gene); Referenzgenom: OryCun2.0 (siehe Referenzgenome).
Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen außerdem die Annahme, dass das – im Vergleich zu anderen Säugetierarten wie des Menschen – **sehr hohe Maß an genetischer Vielfalt beim Europäischen Wildkaninchen** wahrscheinlich auf eine langfristig große **effektive Populationsgröße (N_e)**

zurückzuführen ist.

Tabelle 2: Nukleotiddiversitäten für nicht-synonyme (NonSyn) und synonyme (Syn) SNPs bei Wildkaninchen[11)]

Unterart			Durchschnitt π (%)	Durchschnitt θ_w (%)
O. c. algirus	Autosomal	NonSyn	0,043	0,054
		Syn	0,807	0,914
	X-chromosomal	NonSyn	0,012	0,018
		Syn	0,467	0,490
O. c. cuniculus	Autosomal	NonSyn	0,038	0,048
		Syn	0,722	0,832
	X-chromosomal	NonSyn	0,012	0,014
		Syn	0,293	0,317

Tabelle 3: Nukleotiddiversitäten anhand von Gesamtgenom-Sequenzierungsdaten gepoolter DNA-Proben von Haus- und Wildkaninchen; aus Carneiro *et al*., 2014 und Makino *et al*., 2018

Population	Durchschnitt π (%)[12)]	Durchschnitt θ_w (%)[13)]
O. c. algirus (Wildkaninchen, Iberische Halbinsel)	0,6-0,9	0,90
O. c. cuniculus (Wildkaninchen, Iberische Halbinsel)		
O. c. cuniculus (Wildkaninchen, Frankreich)		0,62
O. c. cuniculus (Hauskaninchen, aus 6 Rassen)		0,34

Neben der Nukleotiddiversität gibt es weitere Parameter, die sich als Indikator für genetische Variabilität eignen und zum Verständnis von Verwandschaftsbeziehungen (Rasse-Historie, Inzucht-Level) beitragen können (siehe Rekombination, Populationsmanagement und Genomweite Assoziationsstudien).

Wildkaninchen in Finnland

Von Wildkaninchen in Finnland wird angenommen, dass es sich um, ab Ende der 1980er Jahre, verwilderte Hauskaninchen handelt.
Laiho, 2021[14)] verglich die genetische Vielfalt in der wildlebenden Kaninchenpopulation Helsinkis vor und nach der dortigen RHD-Epidemie im Jahr 2016. Im Vergleich zu Kaninchen-Populationen in anderen Ländern wiesen finnische Wildkaninchen eine deutlich geringere genetische Vielfalt auf. Überraschenderweise war die genetische Vielfalt nach der Epidemie – selbst unter den rauen Umweltbedingungen Finnlands – größer als zuvor. Weil bei einigen der untersuchten Kaninchen ungewöhnliche Fellfarben (weiße Abzeichen oder Otterfarbe) festgestellt wurden, wurde ein fortgesetzter Genfluss mit freigelassenen oder entflohenen Hauskaninchen vermutet. Eine weitere Erklärung könnte die hohe Fortpflanzungsleistung der Art *O. cuniculus* darstellen.

Rekombination

Bei diploiden Eukaryoten kann es während der Meiose (Bildung der Keimzellen aus den Urkeimzellen) zur Neukombination von Allelen (*Crossing-over*) kommen, was als „Rekombination“ bezeichnet wird. Die Rekombinationsrate ist abhängig von der Distanz zweier Loki A und B auf einem Chromosom und

liegt zwischen 0 (vollständige Kopplung) und 1/2 (unabhängige Entwicklung).
Der Einfluss der Rekombination auf die genetische Variabilität einer Population kann mit Hilfe des Parameters „Kopplungsungleichgewicht“ (engl. *linkage disequilibrium*, LD) untersucht werden. Neben Rekombination und genetischer Drift kann LD von demographischen Prozessen und Migration beeinflusst werden.[15] (S. 87, 92)

Ein Bestandteil der Arbeit von Carneiro *et al*., 2011[16] (s.o.) war auch die Untersuchung von LD anhand von Gensequenzen domestizierter Kaninchen (6 Rassen – *Champagne Silver, English Spot, French Angora, French Lop, New Zealand White (INRA strain)* und *Rex* – mit jeweils 25 Individuen).

Referenzgenome

Aufgrund seiner Position im phylogenetischen Stammbaum der Säugetiere (Ähnlichkeit zum menschlichen Genom) und seiner bedeutenden Rolle als Modelltier in der biomedizinischen Forschung wurde das Kaninchen für das „*Mammalian Genome Project*“ ausgewählt – in diesem Rahmen wurde erstmals das gesamte Genom einer Neuseeländer-Häsin sequenziert (Broad Institute, USA; Lindblad-Toh *et al*., 2011[17]). Das resultierende Referenzgenom aus dem Jahr 2005 wurde „OryCun1“ genannt. Kurz darauf wurde das Kaninchengenom ein zweites Mal vollständig sequenziert (OryCun2.0; Broad Institute, USA; 2009). Neben dem Kern-Genom enthält das verbesserte OryCun2.0 auch eine Zusammenstellung des mitochondrialen Genoms.

Tabelle 4: Referenzgenome der Art *Oryctolagus cuniculus*

Referenzgenom (*Assembly*)	**Ursprung (Rasse, Geschlecht)**	**GenBank-Nummern**	***Coverage (x-fold)***	**Gesamtlänge (Gb)**	**Referenzen**
OryCun1(.0)	Weiße Neuseeländer (*Thorbecke inbred*), 0.1	AAGW00000000.1 (NCBI)	2,0	2,08	Lindblad-Toh *et al*., 2011[18]
OryCun2.0	Weiße Neuseeländer (*Thorbecke inbred*), 0.1	AAGW00000000.2 (NCBI)/ GCA_000003625.1 (EMBL-EBI/ Ensembl)	7,48	2,74	Lindblad-Toh *et al*., 2011[19]; Carneiro *et al*., 2014[20]
UM_NZW_1.0	Weiße Neuseeländer (Lebergewebe), 1.0	VIYN00000000.2 (NCBI)	40,0		Bai *et al*., 2021[21]
mOryCun1.1	UK, 0.1	GCF_964237555.1 (NCBI)	31	2,8	Wellcome Sanger Institute, 2024; Darwin Tree of Life
ASM5122573v1	*Fujian Yellow*, 1.0	GCA_051225735.1	64	2,88	Chen *et al*., 2025[22]

Genomweite Assoziationsstudien

Genomweite Assoziationsstudien (*genome-wide association studies*, GWAS) können sogenannte

genomische Signaturen (*signatures of selection/ selection signatures*) aufdecken, d.h. genetische Marker, die (u.a.) als Konsequenz einer künstlichen, gerichteten Selektion zustande kommen. Unter Zuhilfenahme eines Referenzgenoms können diese Signaturen zugeordnet und schließlich – mittels Integration weiterer Datensets und Anwendung rechnerischer Methoden – **mögliche** (nicht: kausale) Zusammenhänge zwischen Genen, die sich in der Region einer Signatur befinden, und bestimmten Phänotypen abgeleitet werden. Auch eine Bewertung der genetischen Variabilität (Verwandtschaftsbeziehungen) in oder zwischen den untersuchten Populationen ist möglich.

Eine Auswahl:

Casto-Rebollo *et al*., 2020[23] und Casto-Rebollo *et al*., 2021[24]

Ballan, Bovo et al., 2022

Ballan, Bovo *et al*., 2022[25]

- Genomweite Analyse von genomischen Signaturen anhand von *high-density* SNP-Daten bei Kaninchen, mittels Affymetrix Axiom OrcunSNP array (200k; Affymetrix Inc., USA) und Referenzgenom OryCun2.0; Identifikation der genomischen Signaturen basierend auf Berechnung des Fixierungsindex F_{ST}; außerdem: PCAdapt – eine Methode zur Erkennung von Ausreißer-SNPs;
- Untersuchte Rassen: „*commercial meat rabbit breeds (Italian Silver, Italian Spotted, Italian White)*“ und „*fancy rabbit breeds (Belgian Hare, Burgundy Fawn, Champagne d'Argent, Checkered Giant, Coloured Dwarf, Dwarf Lop, Ermine, Giant Grey, Giant White, Rex, Rhinelander, Thuringian)*“ (ANCI, Italien), insgesamt 660 Kaninchen;
- Identifizierte genomische Signaturen: 309; assoziierte Gene mit bereits bekannter Funktion z.B.: ASIP, MC1R, TYR (Fellhaarfarbe, [26][27][28][29][30][31]), LIPH (Kurzhaar, [32]), LCORL/NCAPG, COL11A1, HOXD (Körpergröße, [33]); neue Kandidatengene z.B.: EDNRA, EDNRB, MITF, OCA2 (Fellhaarfarbe), COL2A1 (Zwergwuchs).

Ballan, Schiavo et al., 2022

Ballan, Schiavo *et al*., 2022[34]

- Analyse von SNP-Array Datensets (Affymetrix Axiom OrcunSNP array; OryCun2.0), Identifikation von ROH (aufgrund fehlender Leitlinien vier verschiedene Ansätze getestet) und Berechnung des Inzuchtkoeffizienten F_{ROH} sowie weiterer genomischer Inzucht-Parameter, Identifikation von genomischen Signaturen;
- Untersuchte Rassen: „*meat breeds (Italian White, n = 256; Italian Spotted, n = 93; Italian Silver, n = 20)*“, „*fancy breeds (Belgian Hare, n = 24; Burgundy Fawn, n = 6; Champagne d'Argent, n = 19; Checkered Giant, n = 79; Coloured Dwarf, n = 20; Dwarf Lop, n = 20; Ermine, n = 20; Giant Grey, n = 27; Giant White, n = 20; Rex, n = 19; Rhinelander, n = 28; and Thuringian, n = 9)*“ (ANCI, Italien), außerdem eine auf kommerzielle Fleischproduktion selektierte „*meat breed (n = 52)*“, insgesamt 712 Kaninchen;
- Bei den Rassen *Checkered Giant*, *Commercial Meat*, *Italian Spotted* und *Italian White* (mit je *n*>50) wurden 22 unabhängige ROH Inseln identifiziert – als Kandidatengene wurden z.B. TRIB1 (Fettstoffwechsel, bei allen vier Rassen) oder OCA2 (Fellhaarfarbe, bei Riesenschecken) gelistet. *„OCA2 codiert das Maus-Homolog p (pink-eyed dilution), von dem angenommen wird, dass es ein Melanozyten-spezifischer Transporter ist. Möglicherweise könnten, bisher ungeklärte,*

Wechselwirkungen zwischen den Genprodukten von OCA2 und KIT für die charakteristische Punktscheckung notwendig sein.“ Die höchsten F_{ROH}-Werte wurden bei *Ermine*, einer *„seltenen Rasse*“, festgestellt, während alle Fleischrassen eher niedrige Werte aufwiesen, was bei letzteren auf ein besseres Populationsmanagement hinweisen könne.

Ballan et al., 2023

Ballan *et al*., 2023[35)]

- Folgestudie zu Ballan, Bovo *et al*., 2022 und Ballan, Schiavo *et al*., 2022 unter Anwendung zweier Haplotyp-basierter Methoden (integrierter Haplotyp-Score iHS und populationsübergreifende erweiterte Haplotyp-Homozygothie XP-EHH) zur Erfassung zusätzlicher genomischer Signaturen; Genotypisierung mittels Affymetrix Axiom OrcunSNP array; Kombination aller bisher erhaltenen Ergebnisse;
- Untersuchte Rassen: „*fancy breeds (Belgian Hare, n. 24; Champagne d'Argent, n. 19; Checkered Giant, n. 79; Coloured Dwarf, n. 20; Dwarf Lop, n. 20; Ermine, n. 20; Giant Grey, n. 27; Giant White, n. 20; Rex, n. 19; and Rhinelander, n. 28)*“ und „*meat breeds (Italian White, n. 256; Italian Spotted, n. 93; Italian Silver, n. 20)*“, insgesamt 645 Kaninchen;
- Es wurden zahlreiche Kandidatengene identifiziert, die bei Wachstumsprozessen, Körpermorphologie, Fleischqualität (z.B. LCORL, HMGA2, DDR2, GNRHR, SETD7, SOCS2, COL11A2, NCAPG2, SEMA4D, SMAD1, TGFBR2, ZFAT, KIF16B, PTPN2), Fellhaarfarbe (z.B. EDNRA, EDNRB, KIT, ASIP, OCA2, PAX2, TYRP1, KITL, MITF, TYR) oder Fellhaarstruktur (LIPH) eine Rolle spielen (können).
  Alle Methoden und Rassen zusammenfassend wurden insgesamt 5.079 unabhängige genomische Regionen identifiziert, die Resultat von künstlicher Selektion sein könnten.
  Eine gemeinsame genetische Abstammung wurde nachgewiesen: weitgehend für *Giant Grey* und *Giant White*, sowie *Champagne d'Argent* und *Italian Silver*; zu einem gewissen Ausmaß für *Ermine*, *Dwarf Lop* und *Coloured Dwarf* („*The ear lop characteristic should have also contributed to genetically separating the Dwarf Lop from the Coloured Dwarf. […] Different genomic regions containing candidate genes might be involved in determining different dwarfisms and the adapted skull structure requested by the ear lop phenotype.*“), sowie *Rex*, *Coloured Dwarf* und *Dwarf lop*. Dagegen waren *Rhinelander* und *Belgian Hare* genetisch deutlich von allen anderen Rassen differenziert.
  Die Anwendung unterschiedlicher Methoden sei sinnvoll, um möglichst viele genomische Signaturen aufzudecken.
  Begleitend findet sich eine **vollständige Liste** aller[36)37)38)] identifizierten genomischen Regionen.

Xie et al., 2024

Xie *et al*., 2024[39)]

- (Bewertung der genetischen Variabilität innerhalb von und zwischen 11 chinesischen und japanischen Kaninchenrassen;) Ermittlung genomischer Signaturen hinsichtlich Fellhaarfarbe und -länge, Körpergröße, Fortpflanzungsleistung und Krankheitsresistenz (unter Einbezug europäischer Kaninchenrassen; OryCun2.0);
- Untersuchte Rassen: *Angora (20x), Rex (15x), Kangda meat (KD, 15x), Laiwu Black (LWB, 20x), Jiuyishan (JYS, 20x), Sichuan White (SCW, 20x), Minxinan Black (MXN, 14x), Fujian White (FJW, 18x)* (China, GWAS); *Netherland Dwarf (14x, pool), Belgian Hare (17x, pool), Champagne*

d'Argent (16x, pool), Dutch (13x, pool), Flemish Giant (18x, pool), French Lop (20x, pool) (NCBI[40]); *New Zealand White (NZW, 12x), Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL, 10x), Japanese Large-ear White (JW, 10x)* (NCBI[41]); insgesamt 180 Kaninchen;

- Identifizierte „Top"-Kandidatengene:
  Fellhaarfarbe: Beim Vergleich von weißen (Albino) mit nicht-weißen Rassen wurde eine Signatur auf OCU1 und vier assoziierte Gene entdeckt: TYR; GRM5, NOX4 (könnten die Expression von TYR beeinflussen); RAB38 (könnte den Transport von Tyrosinase und verwandten Enzymen zu den Melanosomen beeinflussen).
  Beim Vergleich von schwarzen (*MXN, LWB*) mit andersfarbigen (nicht-weißen) Rassen (*JYS, French lop, Dutch, Champagne, Belgian Hare, Netherland Dwarf*) wurden mit ASIP und RALY (OCU4) assoziierte Signaturen entdeckt.
  Kurzhaar (Rex): Beim Vergleich von Rex mit anderen Rassen wurden Signaturen entdeckt, die mit EPB41, WASF2 (OCU13; könnten die Entwicklung der Epidermis/ der Haarfollikel beeinflussen), sowie LIPH und benachbarten DNA-Regionen (OCU14) assoziiert sind.
  Langhaar (Angora): Als Kandidatengene im Zusammenhang mit Haarwachstum bei Angora wurden identifiziert: MSX2, CERS6, HDAC9, RASA1, CLDN18 (könnten die Entwicklung der Haarfollikel beeinflussen).
  Körpergröße: Beim Vergleich von großen (*Belgian Hare, Champagne, Flemish Giant, French Lop, NZW, AN, REX, WHHL, JW, KD, LWB*) mit kleinen (*Netherland Dwarf, Dutch, JYS, SCW, MXN, FJW*) Rassen wurden Kandidatengene identifiziert, die eng mit Wachstum, Entwicklung und Körpergröße zusammenhängen können: INSIG2, PRKCQ, GLI3, LGR4, NRXN3, ACOXL, MAP3K13, BCL6.
  Fortpflanzungsleistung: Als Kandidatengene wurden PLCB1, PLCB1, GLI3, TGFB2 (Geschlechtsreife), sowie SST und EDNRA (Fruchtbarkeit) identifiziert.
  Krankheitsresistenz: Beim Vergleich von einheimischen (JYS, SCW, FJW, and MXN) mit anderen Rassen wurden als Kandidatengene identifiziert: PLCB1, GSK3B, ISL1 (Anpassungsfähigkeit); PLD1, LAP3, CD86 und SEC31A (Immunkompetenz).

Chen et al., 2025

Chen *et al*., 2025[42]

- GWAS: 10x *Fujian yellow* (FJY, gelb), 10x *Minxinan black* und 10x *Wanzai* (schwarz);
- Kandidatengene für die gelbe Fellhaarfarbe bei FJY:
  AHCY, EIF2S2, RALY und insbesondere ASIP (OCU4);
  SNAI2 (OCU3; möglicherweise bedeutend für die Ausprägung der hellen Wildfarbigkeitsabzeichen).

Fekete et al., 2025

Fekete *et al*., 2025[43]

- Studie zur Überprüfung möglicher historischer Kreuzungen zwischen Wild- und Hauskaninchen, zur Bewertung des Inzuchtlevels innerhalb ungarischer Wildkaninchen-Populationen (ROH), sowie zur Identifikation genomischer Signaturen der Domestikation (*composite likelihood ratio* (CLR), Nukleotid-Diversität π und Fixierungsindex F_{ST}); Referenzgenom OryCun2;
- Untersuchte Tiere: Wildkaninchen aus Ungarn (*n*=6 und *n*=8 aus zwei verschiedenen Populationen); *Rex* (*n*=5), *Thuringian* (*n*=1), *Californian White* (*n*=3), *Hycole* (*n*=10), *Zika* (*n*=6) und *New Zealand White* (*n*=3) aus kommerzieller Haltung; dazu weitere 56 *whole-genome*

sequencing (WGS)-Datensets aus der NCBI-Genbank[44)45)46)];

- Die drei Wildkaninchen-Populationen (iberisch, französisch, ungarisch) sowie die Gesamtheit der Hauskaninchen waren genetisch deutlich voneinander unterscheidbar – Untergruppierungen wurden z.B. für iberische und französische Wildkaninchen, Angora und Rex oder kleine und Zwerg-Rassen (Thüringer, Holländer und Farbenzwerge) festgestellt; dennoch gab es Hinweise auf einen historischen Genfluss zwischen französischen, bzw. ungarischen („*wildHUb*“) Wildkaninchen mit Hauskaninchen, sowie zwischen den Hauskaninchenrassen;
  Innerhalb der Hauskaninchen-Population waren die japanischen Rassen (*Japanese White, Watanabe*) genetisch klar von allen anderen differenziert;
  Bei einer der beiden ungarischen Wildkaninchen-Subpopulationen („*wildHUb*“, Zoopopulation) wurde ein vergleichsweise hohes Inzuchtlevel (lange ROH) ermittelt – über die ursprüngliche Herkunft dieser Tiere lagen keine Informationen vor;

  Es wurden 46 DNA-Regionen identifiziert, die während der Domestikation potentiell positiv selektiert worden sind – neben Protein-codierenden Genen befanden sich dort auch bestimmte regulatorische Elemente. Bei Hauskaninchen waren mehrere Varianten stark differenziert – viele davon (69 %) sogar vollständig fixiert, jedoch mit jeweils nur geringer Auswirkung (übereinstimmend mit Carneiro *et al*. 2011[47)]).
  Zu den Genen mit den größten Allelfrequenzverschiebungen gehörten CFLAR (Entwicklung des Nervensystems) und LCORL (Körpergröße).
  Zusammenfassend stützten die Ergebnisse frühere Erkenntnisse (Carneiro *et al*., 2014[48)]), wonach Domestikation eher auf der Verschiebung von Allelfrequenzen an vielen Loki basiert als auf dem Auftreten neuer Varianten; und auch regulatorische Elemente könnten eine wichtige Rolle spielen.

Ping et al., 2025

Ping *et al*., 2025[49)]

- Ziele: Charakterisierung von ROHs im Kaninchengenom, Berechnung mehrerer Inzuchtparameter (Inzuchtkoeffizienten F_{ROH} und F_{HOM}, effektive Populationsgröße Ne, Heterozygotie Ho und He), Identifikation von Selektionstrends/ Kandidatengenen in verschiedenen Kaninchenpopulationen;
- Untersuchte Rassen: aus Europa *Chinchilla* (*n*=7) und *Flemish Giant* (*n*=7), aus China *Fujian White* (*n*=9), *Fujian Yellow* (*n*=10), *Jiuyishan* (*n*=24), *Laiwu Black* (*n*=10), *Minxinan Black* (*n*=10), *Sichuan White* (*n*=9) und *Wanzai Black* (*n*=10); außerdem *Japanese white* (*n*=10) und *New Zealand White* (*n*=11)[50)]; insgesamt 117 Kaninchen;
- Die ROH-Muster und die Inzuchtparameter variierten zwischen den Rassen, und die Ergebnisse zeigten, dass F_{ROH} ein zuverlässiges Maß für den Inzuchtgrad darstellt (– der Inzuchtgrad war insgesamt hoch, wobei für *Flemish Giant*, mit z.B. F_{ROH}=0,14, eine vergleichsweise niedrige Inzucht ermittelt wurde);
  unterschiedliche genomische Signaturen (ROH-Inseln) bei europäischen und chinesischen Kaninchenrassen verdeutlichten abweichende Selektionsprioritäten (europäische Rassen: Stoffwechsel und Wachstum – ELOVL3, NPM3, FAM184B, TWNK, NSMCE2; chinesische Rassen: Fortpflanzungsleistung und Anpassungsfähigkeit – CADPS2, FEZF1, RNF133, CFAP206, CPNE4, ASTE1, ATP2C1, EPHA7);
  ROH-Analysen könnten Zuchtprogramme sinnvoll ergänzen.

Bovo et al., 2025

Bovo *et al*., 2025[51)]

- Erstellung von Ganzgenom-Sequenzierungsdaten von Zwergwiddern und Untersuchung auf Vorliegen der Variante HMGA2 del; Kombination dieser Daten (gepoolte Probe) mit genomischen Informationen von Farbenzwergen und Nicht-Zwergrassen:
  - Zwergwidder vs. Nicht-Zwergrassen;
  - Farbenzwerge (Dw/dw oder dw/dw, Peanuts) vs. Nicht-Zwergrassen;
  - Zwergwidder vs. Farbenzwerge (Dw/dw und dw/dw);
  - Zwergrassen (Zwergwidder und Farbenzwerge) vs. Nicht-Zwergrassen;
  sowie von Wildkaninchen;
  Identifikation genomischer Signaturen basierend auf F_{ST}- (genetische Distanz zwischen Populationen), ergänzt durch H_P-Statistik (genetische Vielfalt innerhalb einer Population); mOryCun1.1;
- Untersuchte Rassen: **Zwergwidder** (*n*=14; ANCI, Italien); dazu 24 Datensets aus Carneiro *et al*., 2014[52)] und Carneiro *et al*., 2017[53)] (14x Pools von Wildkaninchen und 10x Pools von Hauskaninchenrassen, darunter Farbenzwerge mit 3x Pools Dw/dw und 2x Pools dw/dw);
- Identifikation von zwei der 14 Zwergwidder als Träger der HMGA2 del-Variante (Dw/dw);
  Identifizierte Genpool-Gruppierungen: zwei Hauptzweige (Wildkaninchen und Hauskaninchen), zwei Unterzweige für Wildkaninchen (iberische und französische Population);

  Mittels F_{ST}-Analyse identifizierte, relevanteste Signaturen:
  - Zwergwidder vs. Nicht-Zwergrassen: FGFR3, LCORL-NCAPG, TOX (oder PLAG1), BMP2, EPB41L2;
  - Farbenzwerge (Dw/dw) vs. Nicht-Zwergrassen: LCORL-NCAPG;
  - Farbenzwerge (dw/dw) vs. Nicht-Zwergrassen: LCORL-NCAPG, STC2, COL11A1;
  - Zwergwidder vs. Farbenzwerge (Dw/dw und dw/dw): CYLD, BOD1, STC2;
  - (Alle) Zwergrassen vs. Nicht-Zwergrassen: LCORL-NCAPG;

  Mittels H_P-Analyse identifizierte, relevanteste Signaturen:
  - Zwergwidder: COL2A, GHRHR;
  - Farbenzwerge: CENPE;
  (sowie mit F_{ST}-Signalen übereinstimmende Signaturen);

  Einige der identifizierten Genvarianten traten ausschließlich bei Zwergkaninchen oder ausschließlich bei Zwergwiddern auf (SNPs oder Indels in insgesamt 47 (F_{ST}-Analyse), bzw. 34 (H_P-Analyse) Genen/ Exons). So wurden z.B. bei allen Zwergkaninchen übereinstimmende Varianten in NICOL1, POLN, ZFYVE28, WFS1, DCAF16, LOC103350447 oder LOC138849597 gefunden; und ausschließlich bei Zwergwiddern waren Varianten fixiert, welche die Gene NICOL1, KIAA0232, LCORL, KICS2 oder ECD beeinflussen.

  Schließlich: Bekräftigung der biologischen Relevanz von einigen der zuvor ermittelten Loki mittels *Functional enrichment analysis*;

  Fazit: Die untersuchten Zwergwidder und Farbenzwerge waren genetisch nur wenig differenziert (– ihre geringe Körpergröße könnte dennoch teilweise auf unterschiedliche genetische Mechanismen zurückzuführen sein). Insgesamt stützten die Ergebnisse jedenfalls die Annahme, dass die geringe Größe von Zwergkaninchen auf einer **polygenen Architektur**, mit nur wenigen Haupt-Loki, basiere.

6 6 2907

[1) 2) 8) 9) 16) 47)]
Carneiro, M., Afonso, S., Geraldes, A., Garreau, H., Bolet, G., Boucher, S., … & Ferrand, N. 2011. The genetic structure of domestic rabbits. Molecular biology and evolution, 28(6), 1801-1816.
[3) 4)]
Alves, J. M., Carneiro, M., Afonso, S., Lopes, S., Garreau, H., Boucher, S., & Ferrand, N. 2015. Levels and patterns of genetic diversity and population structure in domestic rabbits. PLoS One, 10, e0144687.
[5) 6) 7) 15)]
Stephan, W., & Hörger, A. C. 2019. Molekulare Populationsgenetik - Theoretische Konzepte und empirische Evidenz. Berlin: Springer. ISBN: 978-3-662-59427-8.
[10) 11)]
Carneiro, M., Albert, F. W., Melo-Ferreira, J., Galtier, N., Gayral, P., Blanco-Aguiar, J. A., … & Ferrand, N. 2012. Evidence for widespread positive and purifying selection across the European rabbit (Oryctolagus cuniculus) genome. Molecular biology and evolution, 29(7), 1837-1849.
[12) 20) 40) 44) 48) 52)]
Carneiro, M., Rubin, C. J., Di Palma, F., Albert, F. W., Alföldi, J., Barrio, A. M., … & Andersson, L. 2014. Rabbit genome analysis reveals a polygenic basis for phenotypic change during domestication. Science, 345(6200), 1074-1079.
[13)]
Makino, T., Rubin, C. J., Carneiro, M., Axelsson, E., Andersson, L., & Webster, M. T. 2018. Elevated proportions of deleterious genetic variation in domestic animals and plants. Genome Biology and Evolution, 10(1), 276-290.
[14)]
Laiho, E. (2021). Genetic diversity of the Helsinki area rabbits before and after the 2016 rabbit haemorrhagic disease epidemic. Master’s thesis, University of Helsinki, Faculty of Biological and Environmental Sciences, Finland.
[17) 18) 19)]
Lindblad-Toh, K., Garber, M., Zuk, O., Lin, M. F., Parker, B. J., Washietl, S., … & Kellis, M. 2011. A high-resolution map of human evolutionary constraint using 29 mammals. Nature, 478(7370), 476-482.
[21)]
Bai, Y., Lin, W., Xu, J., Song, J., Yang, D., Chen, Y. E., … & Zhang, J. 2021. Improving the genome assembly of rabbits with long-read sequencing. Genomics, 113(5), 3216-3223.
[22)]
Chen, X., Yu, C., Liu, D., Zhong, Q., Zhou, J., Lin, W., … & Huang, Z. 2025. Near telomere to telomere genome assembly of Chinese yellow rabbit (Oryctolagus cuniculus). Scientific Data, 12(1), 1786.
[23)]
Casto-Rebollo, C., Argente, M. J., García, M. L., Pena, R., & Ibáñez-Escriche, N. 2020. Identification of functional mutations associated with environmental variance of litter size in rabbits. Genetics Selection Evolution, 52(1), 22.
[24)]
Casto-Rebollo, C., Argente, M. J., García, M. L., Blasco, A., & Ibáñez-Escriche, N. 2021. Selection for environmental variance of litter size in rabbits involves genes in pathways controlling animal resilience. Genetics Selection Evolution, 53, 1-9.
[25) 36)]
Ballan, M., Bovo, S., Schiavo, G., Schiavitto, M., Negrini, R., & Fontanesi, L. 2022. Genomic diversity and signatures of selection in meat and fancy rabbit breeds based on high-density marker data. Genetics Selection Evolution, 54(1), 3.
[26)]

Fontanesi, L., Tazzoli, M., Beretti, F., & Russo, V. 2006. Mutations in the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene are associated with coat colours in the domestic rabbit (Oryctolagus cuniculus). Animal genetics, 37(5), 489-493.
27)

Fontanesi, L., Scotti, E., Colombo, M., Beretti, F., Forestier, L., Dall'Olio, S., ... & Oulmouden, A. 2010. A composite six bp in-frame deletion in the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene is associated with the Japanese brindling coat colour in rabbits (Oryctolagus cuniculus). BMC genetics, 11, 1-11.
28)

Fontanesi, L., Forestier, L., Allain, D., Scotti, E., Beretti, F., Deretz-Picoulet, S., ... & Oulmouden, A. 2010. Characterization of the rabbit agouti signaling protein (ASIP) gene: transcripts and phylogenetic analyses and identification of the causative mutation of the nonagouti black coat colour. Genomics, 95(3), 166-175.
29)

Letko, A., Ammann, B., Jagannathan, V., Henkel, J., Leuthard, F., Schelling, C., ... & Leeb, T. 2020. A deletion spanning the promoter and first exon of the hair cycle-specific ASIP transcript isoform in black and tan rabbits. Animal genetics, 51(1), 137-140.
30)

Aigner, B., Besenfelder, U., Müller, M., & Brem, G. 2000. Tyrosinase gene variants in different rabbit strains. Mammalian Genome, 11(8).
31)

Utzeri, V. J., Ribani, A., Schiavo, G., & Fontanesi, L. 2021. Describing variability in the tyrosinase (TYR) gene, the albino coat colour locus, in domestic and wild European rabbits. Italian Journal of Animal Science, 20(1), 181-187.
32)

Diribarne, M., Mata, X., Chantry-Darmon, C., Vaiman, A., Auvinet, G., Bouet, S., ... & Guérin, G. 2011. A deletion in exon 9 of the LIPH gene is responsible for the rex hair coat phenotype in rabbits (Oryctolagus cuniculus). PLoS One, 6(4), e19281.
33), 46), 53)

Carneiro, M., Hu, D., Archer, J., Feng, C., Afonso, S., Chen, C., ... & Andersson, L. 2017. Dwarfism and altered craniofacial development in rabbits is caused by a 12.1 kb deletion at the HMGA2 locus. Genetics, 205(2), 955-965.
34), 37)

Ballan, M., Schiavo, G., Bovo, S., Schiavitto, M., Negrini, R., Frabetti, A., ... & Fontanesi, L. 2022. Comparative analysis of genomic inbreeding parameters and runs of homozygosity islands in several fancy and meat rabbit breeds. Animal Genetics, 53(6), 849-862.
35), 38)

Ballan, M., Bovo, S., Bertolini, F., Schiavo, G., Schiavitto, M., Negrini, R., & Fontanesi, L. 2023. Population genomic structures and signatures of selection define the genetic uniqueness of several fancy and meat rabbit breeds. Journal of Animal Breeding and Genetics, 140(6), 663-678.
39)

Xie, K., Ning, C., Yang, A., Zhang, Q., Wang, D., & Fan, X. 2024. Resequencing analyses revealed genetic diversity and selection signatures during rabbit breeding and improvement. Genes, 15(4), 433.
41), 45), 50)

Wang, Z., Zhang, J., Li, H., Li, J., Niimi, M., Ding, G., ... & Li, Y. 2016. Hyperlipidemia-associated gene variations and expression patterns revealed by whole-genome and transcriptome sequencing of rabbit models. Scientific reports, 6(1), 26942.
42)

Chen, Y., Wang, H., Ping, X., Solomon, A. I., Ren, Z., & Dong, X. 2025. Two novel SNP variants at ASIP and SNAI2 genes are associated with yellow coat color in rabbits. Animal Genetics, 56(2), e70006.
43)

Fekete, Z., Német, Z., Ninausz, N., Fehér, P., Schiller, M., Alnajjar, M., ... & Barta, E. 2025. Whole-Genome Sequencing-Based Population Genetic Analysis of Wild and Domestic Rabbit Breeds. Animals,

15(6), 775.
49)

Ping, X., Chen, Y., Wang, H., Jin, Z., Duan, Q., Ren, Z., & Dong, X. 2025. Whole-genome sequencing reveals patterns of runs of homozygosity underlying genetic diversity and selection in domestic rabbits. BMC genomics, 26(1), 425.
51)

Bovo, S., Carneiro, M., Ribani, A., Bolner, M., Taurisano, V., Schiavo, G., ... & Fontanesi, L. 2025. Signatures of selection detected from whole-genome sequencing indicate that the small body size in dwarf rabbit breeds is caused by polygenic effects with a few major loci. Animal Genetics, 56(4), e70025.

From:
https://wikikanin.de/ - **Wikikanin**

Permanent link:
https://wikikanin.de/doku.php?id=genetik:populationsgenetik&rev=1771529570

Last update: **2026/02/19 20:32**