

Geny plejotropowe związane z umaszczeniem i skutki ich występowania u psów

Justyna Ciechańska, Paulina Bury

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

Zjawisko plejotropii oznacza, że jeden gen warunkuje ekspresję fenotypową kilku cech. Wiele genów o takim działaniu to geny bezpośrednio związane z umaszczeniem, które w określonych układach często wykazują działanie letalne [2]. Ten efekt często jest pomijany przez hodowców w ich pracy hodowlanej lub wręcz nieznan. Poza aspektem ekonomicznym (z niewłaściwych skojarzeń często rodzą się mniej liczne mioty), należy uwzględnić także aspekt etyczny (bywa, że osobniki o określonym genotypie rodzą się kalekie lub upośledzone). Problem genów plejotropowych związanych z umaszczeniem szczególnie ważny jest w hodowli psów, gdzie konkretne umaszczenie często jest jedynym kryterium, jakim kieruje się nabywca. Warto więc, aby hodowcy byli świadomi ryzyka, jakie niesie ze sobą nieodpowiednie kojarzenie psów o konkretnych umaszczeniach.

Jednym z genów mających działanie plejotropowe, związanych z pigmentacją, jest gen merle (M). Warunkuje on pojawienie się marmurkowego wzoru na sierści i znajduje się na 10 chromosomie w *locus* M (SILV), które powstało w wyniku insercji. Jest to gen charakteryzujący się niepełną dominacją, czyli osobniki heterozygotyczne (Mm) można fenotypowo odróżnić od osobników homozygotycznych (MM) [10]. U osobników heterozygotycznych (Mm) allel ten działa miejscowo i powoduje wystąpienie dużych obszarów depigmentacji na sierści [11]. W miejscach, które nie są objęte działaniem genu tworzą się charakterystyczne, intensywnie pigmentowane, mniejsze lub większe cętki [13]. U psów heterozygot (Mm) często występuje także *heterochromia iridis* (różnobarwność siatkówki) lub niebieskie oczy, niekiedy można się spotkać także z całkowitym brakiem pigmentu siatkówki [4]. Takie umaszczenie uważane jest za wzorcowe i uznawane u takich ras, jak: welsh corgi, owczarek szkocki, owczarek szetlandzki, owczarek australijski, jamnik [11]. Psy, u których występuje układ homozygotyczny recesywny (mm) nie mają marmurkowości, a występująca u nich pigmentacja zależy od genów rozlokowanych w innych *loci* [14]. Umaszczenie merle jest ciekawe i unikatowe, dlatego takie szczenięta budzą duże zainteresowanie wśród nabywców. Hodowcy powinni jednak pamiętać o zagrożeniach, jakie niesie za sobą nieodpowiedni dobór par do rozrodu. Homozygoty dominujące (MM), tzw. double merle, są czysto białe (niekiedy widoczne są jasne cętki na głowie lub tułowi), mają częściowo lub całkowicie niebieskie, względnie czerwone tęczówki, mniejsze gałki oczne (*microphthalmia*). Szczenięta homozygotyczne (MM) czasem rodzą się z deformacją lub całkowitym brakiem oczu i/lub uszu, często są częściowo lub całkowicie głuche i nieplodne [13]. Ciekawy jest fakt, że głuchoty nie stwierdza się u rasy catahoula leopard dog, nawet w układzie homozygotycz-

nym (MM) [10]. Homozygoty dominujące (MM) mogą powstać tylko ze skojarzenia dwóch osobników będących nosicielami dominującego genu M, dlatego w wielu europejskich krajach kojarzenie ze sobą takich zwierząt jest zabronione. W Stanach Zjednoczonych tego typu kojarzenia są na porządku dziennym, a osobniki MM bez żadnych defektów są pokazywane na wystawach i używane do dalszej hodowli. Geny z *locus* M dziedziczą się w prosty mendelowski sposób. Ze skojarzenia osobników heterozygotycznych (Mm) 25% potomstwa stanowić mogą szczenięta double merle [15].

Allel M wykazuje plejotropowe działanie nie tylko w układzie homozygotycznym, lecz również w układzie heterozygotycznym. Nie ma jednak pewności czy na wyżej opisane defekty nie wpływają także geny z innych loci [11]. Stosunkowo dokładne badania skłonności do różnych jednostek chorobowych przeprowadzono u jamników. U tej rasy obecność w genotypie allelu M objawia się występowaniem charakterystycznych cętek (tzw. dapple) [3]. U homozygot MM wykazano zwiększoną masę mózgu oraz tendencję do zwiększania masy ciała w stosunku do osobników o innych układach genetycznych [11]. Badania Klinckmana i wsp. [6] wykazały, że zarówno u osobników homozygotycznych jak i heterozygotycznych występują predyspozycje do nieprawidłowości gałki ocznej. Uczni ci stwierdzili, że u jamników o powyższych genotypach występuje zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, co nasuwa wniosek, że obecność allelu M zwiększa ryzyko wystąpienia jaskry. Willis [15] podaje, że u heterozygot często występuje niedorozwój lub całkowity brak tapetum, natomiast u homozygot (MM) dochodzi do hipoplazji i zmian nerwu wzrokowego i szlaku optycznego. Zarówno u homozygot, jak i heterozygot obserwuje się zmiany w brodawce nerwu wzrokowego. U niektórych osobników MM odnotowano również postępującą atrofię tęczówki, czemu towarzyszyła utrata tkanki tęczówki oraz zniszczenie zwieracza źrenicy (blotting paper iris) [11]. Badania Reetza i wsp. [9] wykazały, że spośród przebadanej grupy 38 jamników (11 osobników MM, 19 Mm oraz 8 mm) u 54,6% homozygot MM i 36,8% heterozygot Mm zaobserwowano problemy ze słuchem o różnym nasileniu – od łagodnych do całkowitej głuchoty (głównie osobniki MM). U homozygot recesywnych (mm) nie stwierdzono żadnych problemów ze słuchem.

Umaszczenie merle zależne jest od transpozonów, stąd sekwencja ta jest niestabilna i stosunkowo łatwo może dojść do rewersji zarodkowych komórek z typu zmutowanego (merle) w typ normalny [11]. Psy, u których dojdzie do takiego zjawiska oraz ich przyszłe potomstwo nie wykazują marmurkowości.

Bardzo ciekawym jest, że mutacja ta wykazuje duże podobieństwo do działania innych plejotropowych genów u ssaków. Przykładem może być zespół Waardenburga, choroba występująca u ludzi, odpowiedzialna za ponad 2-5% przypadków głuchoty u dorosłych, która powoduje także wystąpienie białego pasma włosów nad czołem, bardzo jasny odcień rzęs oraz przesunięcie wewnętrznego kącika oka [15].

Dominujący allel M występuje także u psów rasy dog niemiecki, a efektem jego działania jest wystąpienie pożądanego przez hodowców umaszczenia arlekinowego lub niezgodnego ze wzorcem rasy, klasycznego umaszczenia merle [7]. W umaszczeniu arlekinowym występują mniejsze lub większe czarne plamy na białym tle. Mimo wysiłków hodowców, którzy starali się wyeliminować osobniki o klasycznym umaszczeniu

merle, w miotach stale pojawiają się zarówno szczenięta merle, jak i arlekinowe, co dało podstawy do twierdzenia o genetycznym powiązaniu obu umaszczeń [11]. Umaszczenie arlekinowe jest modyfikacją umaszczenia merle i wynikiem współdziałania genów M oraz H (harlequin *locus*). To właśnie gen H odpowiada za wystąpienie białego tła zamiast błękitnego. Niegdyś uważano, że allel H leży w tym samym *locus* co allel M, badania potwierdziły jednak, że tak nie jest. Dowodem na to jest fakt, że dogi merle pojawiają się stale w miotach, nawet gdy takich osobników nie użyto do kojarzeń [12]. Wszystkie psy o umaszczeniu arlekinowym dają potomstwo o umaszczeniu merle, zatem można stwierdzić, że w populacji doga niemieckiego nie występują homozygoty HH. Fakt ten nasuwa wniosek, że układ homozygotyczny HH jest letalny i osobniki o takim genotypie giną we wczesnym okresie prenatalnym [3]. Fenotyp arlekinowy pojawia się więc tylko i wyłącznie w przypadku podwójnej homozygoty H-M- [11]. Potwierdzeniem tej teorii jest fakt, że ze skojarzenia dwóch psów o umaszczeniu arlekinowym uzyskuje się o wiele mniej liczne potomstwo niż z kojarzeń osobników o innych umaszczeniach. Z takiego skojarzenia rodzą się również, podobnie jak w przypadku merle, osobniki białe, przy czym mogą mieć one różne genotypy: MMhh (z ang. merlequin) oraz MMHh (osobniki czysto białe) [3]. O'Sullivan i Robinson [7] twierdzą, że subwitalny genotyp MM, powodujący u dogów te same anomalie co u innych ras, może współdziałać z Hh, stając się letalnym. Clark i wsp. [3] stwierdzili, że po rodzicach arlekinowych urodziło się aż 16,7% czysto białych szczeniąt, co sugeruje, że układ MMHh nie działa w sposób letalny. Pomimo różnicy zdań między uczonymi, hodowcy mimo wszystko powinni zastanowić się nad konsekwencjami kojarzenia ze sobą osobników arlekinowych i wziąć pod uwagę nie tylko aspekt ekonomiczny, ale przede wszystkim etyczny.

Wiele ras obarczonych jest dziedziczną głuchotą, której schemat dziedziczenia wciąż nie jest do końca poznany [5], aczkolwiek wielu uczonych uważa, że z głuchotą najbardziej związany jest *locus* oznaczony u psów symbolem S. Allele z *locus* S determinują zakres pigmentacji na ciele zwierzęcia, podczas gdy inne geny wpływają na rodzaj i ilość barwnika na pigmentowanych obszarach ciała. W *locus* S znajdują się 4 allele. Dominujący gen S (non-spotted) powoduje, że skóra psa jest całkowicie pigmentowana, przy czym mogą występować niewielkie obszary pozbawione pigmentu na łapach oraz przedpiersiu. Allel s^i (irish spotting) determinuje wystąpienie tzw. umaszczenia irlandzkiego. Charakterystyczna dla tego umaszczenia jest biała szyja (stąd niektórzy hodowcy takie umaszczenie nazywają płaszczowym), białe mogą być także nogi, przedpiersie, głowa oraz końcówka ogona. Allel s^p (piebald) warunkuje wystąpienie łaciatości, czyli na ciele pojawia się więcej białych i mniej regularnych obszarów niż w przypadku umaszczenia irlandzkiego. Ostatni, najbardziej recesywny, jest allel s^w (extreme-white piebald). Warunkuje on pojawienie się skrajnej łaciatości, czyli praktycznie – umaszczenia białego. Niekiedy mogą pojawiać się pigmentowane obszary, np. znaczenia na głowie u bulterierów lub cętki u dalmatyńczyków [13]. Aby takie umaszczenie mogło wystąpić, pies musi być osobnikiem homozygotycznym o genotypie $s^w s^w$ [5].

Ustalono, że do opisanego poniżej typu głuchoty predysponowane są następujące rasy: dalmatyńczyk, seter angielski,

cocker spaniel angielski, bulterier oraz australijski pies pasterski, przy czym największe skłonności stwierdzono u dalmatyńczyków, najmniejsze zaś u spanieli [13]. Według badań Cargill'a i wsp. [1], głuchotą dotknięte jest 30% amerykańskiej populacji dalmatyńczyków. Spośród 199 przebadanych psów 74,4% (n=148) było zdrowych, 18,1% (n=36) było jednostronnie głuchych, a 7,5% (n=15) obustronnie głuchych. Uczeni wykazali, że większe skłonności do głuchoty mają osobniki (poza dalmatyńczykami także setery, spaniele oraz bulteriery [13]), u których występuje przynajmniej jedno niebieskie oko. Z badań wynika również, że ryzyko wystąpienia głuchoty u osobników niebieskookich jest 2,7 razy większe niż u osobników o brązowych oczach. Zaobserwowano, że u szczeniąt dalmatyńczyka, które rodzą się czysto białe (u tej rasy cętki pojawiają się w ciągu pierwszych tygodni życia) występuje większe ryzyko wystąpienia głuchoty niż u szczeniąt, które urodziły się z pigmentowaną plamą na ciele (tzw. color patch – obszar zwykle większy od normalnych cętek, widoczny na ciele od pierwszych dni życia). Podobną zależność zaobserwowano u bulterierów, gdzie białe osobniki są bardziej narażone na głuchotę niż kolorowe [8]. Nie wykazano żadnych zależności pomiędzy głuchotą a kolorem znaczeń lub cętek oraz pigmentacją nosa [1]. Powyższe zależności wyjaśniane są ekspresją allelu s^w . Silna jego ekspresja (a zatem wyższe predyspozycje do głuchoty) powoduje wystąpienie niebieskich oczu, natomiast niska ekspresja powoduje wystąpienie łaty obecnej od urodzenia u dalmatyńczyków. Badania prowadzone na innych gatunkach zwierząt wykazały, że jedną z przyczyn głuchoty jest brak melanocytów w prążku naczyniowym ślimaka, który prowadzi do wczesnego, postnatalnego zwyrodnienia prążka i wtórnej degeneracji komórek słuchowych ślimaka i neuronów. Stwierdzono, że brak komórek barwnych w prążku ślimaka jest również konsekwencją silnej ekspresji genu s^w . Mechanizm dziedziczenia tego typu głuchoty wciąż jednak jest nieznan. Odnotowano przypadki, kiedy ze skojarzenia rodziców całkowicie głuchych urodziło się zdrowe, obustronnie słyszące potomstwo. Fakt ten pozwala przypuszczać, że głuchota jest dziedziczona poligenowo lub powodowana jest wieloczynnikowym genem charakteryzującym się niepełną dominacją [13].

Z głuchotą nie mają związku inne geny odpowiedzialne za powstawanie białego koloru, np. nakrapianie (tzw. ticking) oraz albinizm (brak tyrozynazy przy obecności melanocytów) [8].

Literatura: 1. Cargill E.J., Famula T.R., Strain G.M., Murphy K.E., 2004 – Genetics 166, 1385-1393. 2. Charon K.M., Świtoński M., 2009 – Genetyka zwierząt. PWN, Warszawa. 3. Clark L.A., Starr A.N., Tsai K.L., Murphy K.E., 2008 – Genetica 418, 49-52. 4. Hédan B., Corre S., Hitte C., Dréano S., Vilboux T., Derrien T., Denis B., Galibert F., Galibert M.D., André C., 2006 – BMC Veterinary Research 2006, <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/2/9>. 5. Juraschko K., Meyer-Lindenberg A., Nolte I., Distl O., 2003 – The Veterinary Journal 166, 164-169. 6. Klinckman G., Koniszewski G., Wegner W., 1987 – Veterinary Bulletin 4. 7. O'Sullivan N., Robinson R., 1989 – Genetica 78, 215-218. 8. Rak S.G., Distl O., 2005 – The Veterinary Journal 169, 188-196. 9. Reetz I., Stecker M., Wegner W., 1977 – Deutsche Tierärztliche Wochenschrift 84, 273-277. 10. Schmutz S.M., Berryere T.G., 2007 – Animal Genetics 38, 539-549. 11. Ściesiński K., 2004 – Hodowla psów. SSGW, Warszawa. 12. Sponenberg D.P., 1985 – The Journal of Heredity 76, 224-225. 13. Strain G.M., 2004 – The Veterinary Journal 167, 23-32. 14. Strain G.M., Clark L.A., Wahl J.M., Turner A.E., Murphy K.E., 2009 – Journal of Veterinary Internal Medicine 23, 282-286. 15. Willis M.B., 1989 – Genetics of the dog. Howell Book House, New York.