

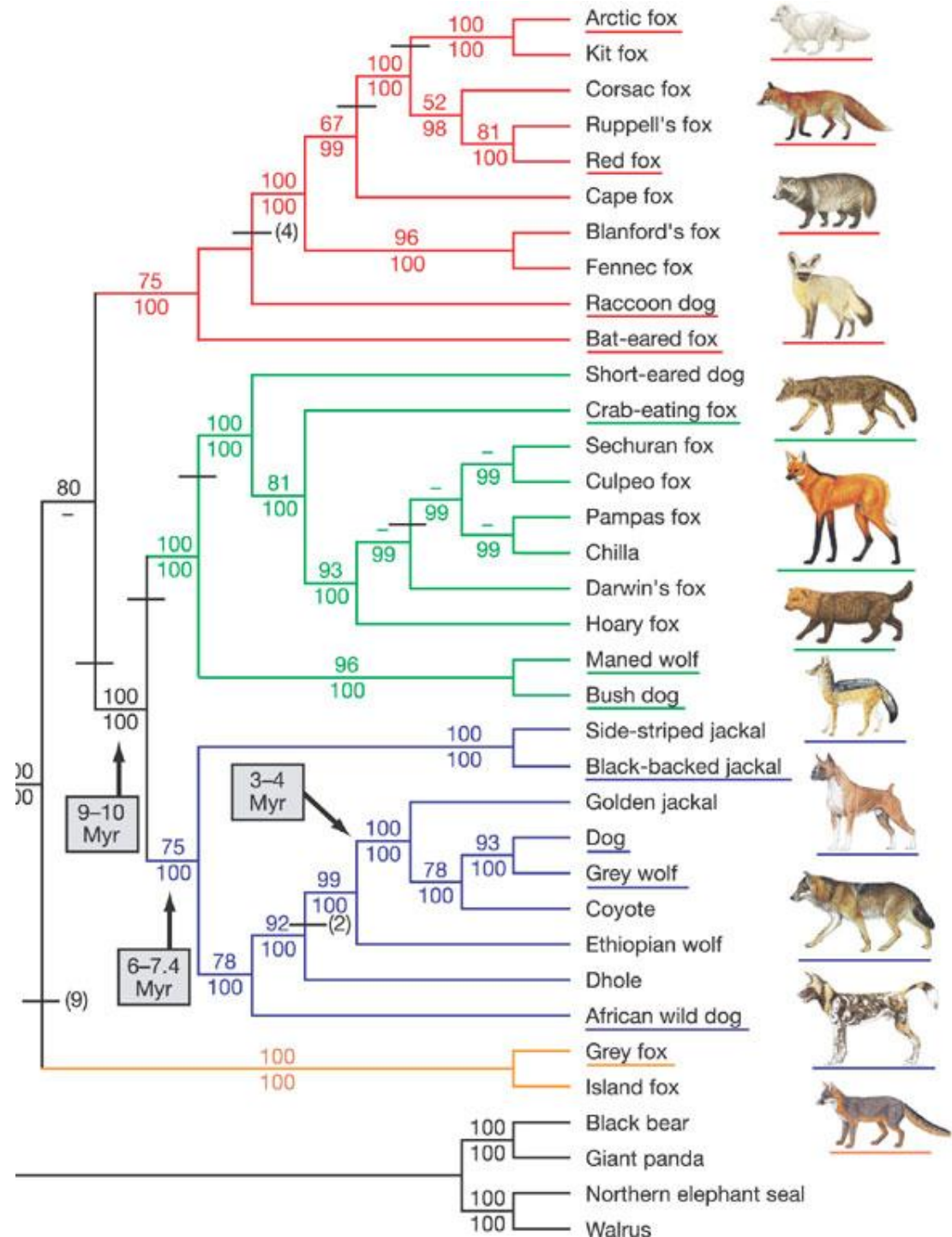
Värien periytyminen unkarinpaimenkoirilla

Kirsi Sainio

15.11.2008



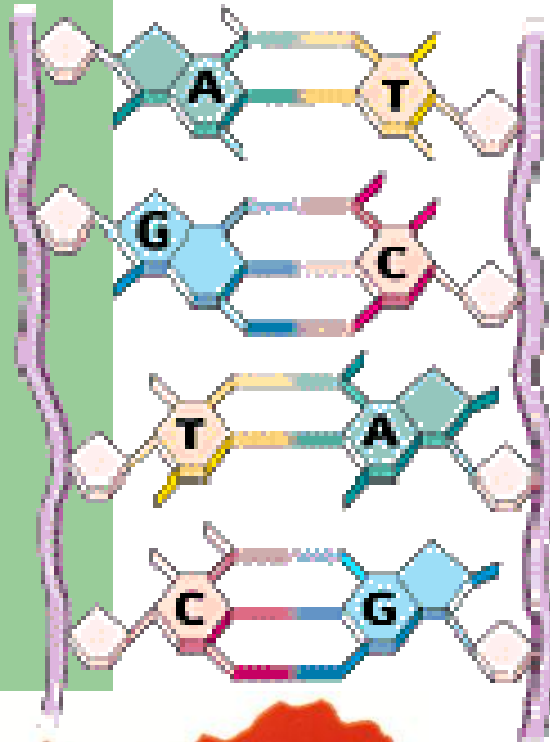
- Koiraeläinten fylogeneettinen sukupuu
- Väri erottaa “punakettu” sukuhaaran (punainen), etelä-amerikkalaisen sukuhaaran (vihreä), “susi” sukuhaaran (sininen), “harmaa- ja saarikettu” sukuhaaran (oranssi). Sukuhaarojen erkaneminen on ilmaistu miljoonissa vuosissa (Myr)



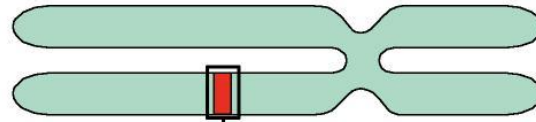
Periytyvyyden perusteet



Perimän rakennuspalika

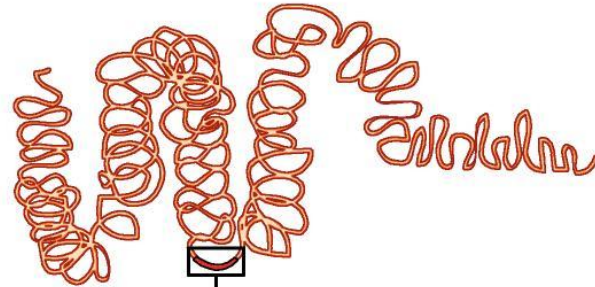


1400 nm



kromosomi

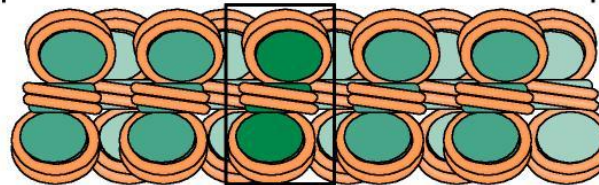
700 nm



silmukkarakenne

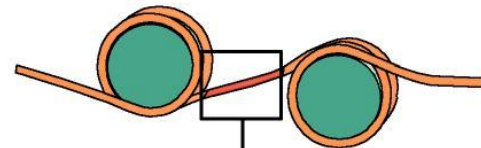
metafaasi-kromosomissa

30 nm



solenoidi

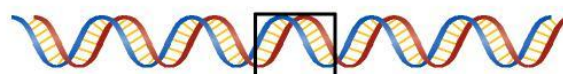
11 nm



nukleosomi

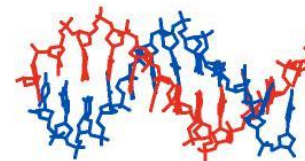
interfaasi-kromosomissa

2 nm



DNA

2 nm



DNA:n kaksoiskierre



GREGOR

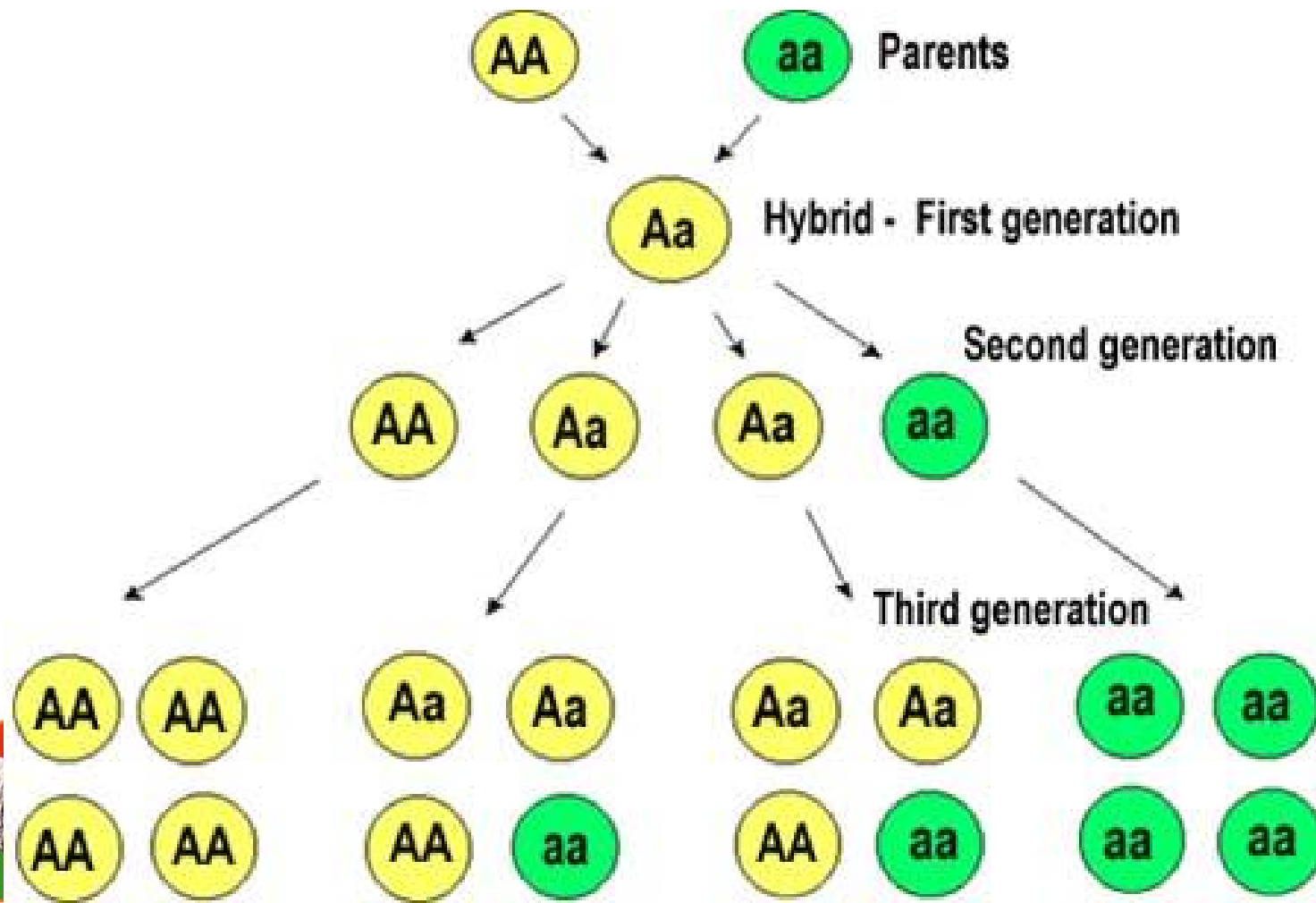


MENDEL

Planting the Seeds of Genetics



Mendelistinen periytyminen



Periytyvät ominaisuudet

- Monet rotuominaisuudet, kuten väri, karvanlaatu, rakenne ja rotukohtaiset poikkeavuudet HARMAASUDESTA ovat mutaatioiden seurausta!



Mitä ovat perinnölliset mutaatiot?

- Mutaatiot eivät ole harvinaisia, monet somaattiset sairaudet ovat mutaatioiden aiheuttamia, esimerkkinä syöpä
- Perinnöllisiin ominaisuuksiin ja myös väreihin vaikuttavat mutaatiot tapahtuvat **SUKUSOLUJEN DNA-juosteen emäsjärjestyksessä** (A-T; C-G) – siis ainoastaan mutaatiot, jotka tapahtuvat sukusolulinjassa, periytyvät jälkeläisille!!



Sukusolut



Kaksi pigmentin antavaa perusväriä

- ***Eumelaniini***: musta tai ruskea
- ***Feomelaniini***: punainen ja keltainen
- Kaikki muut värit näiden värien muokattuja versioita
- ***Valkoinen ei ole väri, vaan pigmentin puutos!***



Värigeenien merkinnät Littlen mukaan

(Clarence C. Little, The Inheritance of Coat Color in Dogs, Howell Book House, 1957)

- **A-sarja** = tumman pigmentin sarja (Agouti)
- **B-pari** = musta/ruskea pigmentti (näkyä kirsussa)
- **C-sarja** = pigmentin syvyys (Chinchilla)
- **D-pari** = pigmentin tiheys (Density)
- **E-sarja** = pigmentin laajuus (Extension)
- **G-pari** = asteittainen harmaantuminen (Greying)
- **M-pari** = Merle, marmorointi
- **S-sarja** = valkoisen esiintyminen (Spotting)
- **T-pari** = ticking, roaning
- **P-geeni** = vaaleanpunainen pigmentti silmäluomissa



Muita värigeenejä

- K-sarja
- Intense (I)-alleeli; Sponenberg & Rothchild – feomelaniinin diluutio, ei vaikuta eumelaniiniin



Tunnetut värigeenien tuotteet

- *A* (agouti, kromosomi 24)= Agouti Signaointi Proteiini (ASIP) – useita dominoivia ja resessiivisiä alleleja
- *B* (Black/Brown, musta/ruskea)= TYRosiinaasiin liittyvä Proteiini-1 (TYRP1) – neljä alleelia: *B*, tuottaa **mustaa** eumelaniinia, *b* (^{*s,d,c*}) tuottavat **ruskeaa** eumelaniinia
- *E* (extension) = Melanokortiinireseptori-1 (MC1R; kromosomi 5) – dominoiva alleeli *E* = **mahdollistaa eumelaniinin ja feomelaniinin tuotannon** karvassa, resessiivinen alleeli *e* = **vain feomelaniinia** tuotetaan



Tunnetut värigeenien tuotteet

- D (dilution)= Melanofiliini (MLPH) proteiinin tuotto
 - dominoiva alleeli D – **ei melanofiliinia**,
 - resessiivinen alleeli d – **melanofiliinia tuotetaan**
 - dd dilutoi eumelaniinipigmentin **SINISEKSI** ja feomelaniinin vaaleammaksi (tuottaa esim. kerman värin tai haalistuneen tan-värin)



Tunnetut värigeenien tuotteet

- M (merle) – SILV-värigeenin mutaatio
- K (dominant *black*) – β -defensiini, dominoiva alleeli K^B tuottaa **yhtenäisen mustan, ruskean tai harmaan värin** (vain eumelaniinin tuotto), resessiiviset alleelit k^{br} ja k^y mahdollistavat **resessiivisten agoutialleelien esilletulon fenotyypissä**



Värien periytyminen – mihin katosi mendelismi?



Bb Dd



Bb Dd



B- D-



bb D-



B- D-



B- D-



B- D-



Genotyypit?

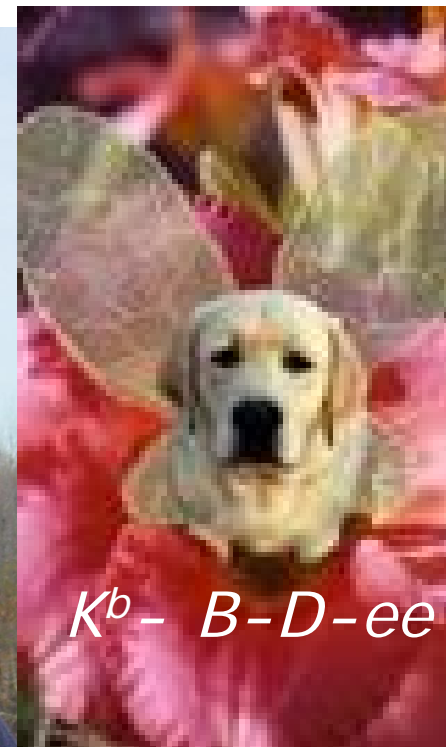
$K^b - B - ddEE$

$K^b - bbD - EE$

$K^b - B - D - EE$

$K^b - bbddEE$

$K^b - B - D - ee$



Värien vaihtelu on yksilöllistä



Värit unkarinpaimenkoirilla: Komondor

- *norsunluunvärinen*, kirsu musta, huulet mustat, silmät tummanruskeat
- Iho runsaspigmenttinen, liuskeenharmaa
- Muut värit eivät ole sallittuja
- Väri ei ole valkoinen!
- Musta kirsu: *BB*
- tumma iho: ei ole white/piepald/white spotting geeni!



Komondor

- Todennäköisin vaihtoehto vaaleaan turkin väriin on resessiivinen *agouti* –alleeli (a^y), *chinchilla* diluutio resessivisestä *ch* alleelistasta tai extension sarjan resessiivinen alleeli e/e



Feomelaniinin diluutio



Feomelaniinin diluutio

- Sponenberg and Rothschild: *Intense*-alleeli, dilutoi feomelaniinia
- Voi antaa kermanvärin, puuterivärin, aprikoosin, sitruunan yms. Sävyt
- Geeniä ei ole vielä karakterisoitu



	Gene	Action	Proven in Species	Dog Chromosome
	MLPH	eumelanin diluted to grey or blue & phaeomelanin paled	mouse, dog	25
	tyrosinase (TYR)	albinism, dilutes phaeomelanin & eumelanin	mouse, cattle, human (not dog)	21
	P gene	pink eyes & "white" coat	mouse	5

grey	???	progressive greying	poodles and horse	?
intense	???	only phaeomelanin diluted	?	-
?	MATP	phaeomelanin diluted as co-dominant, eumelanin as recessive	horse (palamino & buckskin, cremello & perlino)	4



Värit unkarinpaimenkoirilla: Kuvasz

- Valkoinen, norsuluunvärinen sallitaan, liuskeenharmaa iho, kirsu aina musta
- Ei siis koskaan *bb* tai *dd*
- *DD* ja *BB* genotyyppi todennäköisin, koska resessiivistä diluutiota ei esiinny
- Valkoinen väri mahdollisesti resessiivisestä *extension* -alleelistä



Värit unkarinpaimenkoirilla: Puli

- Rotumääritelmän mukaan kirsu musta
- Iho musta tai liuskeenharmaa
- Värit: musta, häivähdys ruosteenpunaista tai harmaata; kellanruskea, jossa musta maski; helmenvalkoinen



Värit unkarinpaimenkoirilla

Puli

- Resessiivinen musta; Agouti alleeli **a**, extension genotyyppi tällöin **E/e**, voivat periyttää kullanuskeita ja valkoisia
- Kellanuskeat, joilla tumma maski; resessiivinen agouti **a^y/a^y**, extension genotyyppi **E/E**
- Muut "fako" värit (näissä ei lainkaan mustaa tai tummaa karvaa): **e/e**, **Intense-** alleeli?
- Helmenvalkoinen todennäköisesti resessiivinen extension-alleeli **e/e**, muiden geenien vaikutus epäselvä



Asteittainen harmaantuminen



Asteittainen harmaantuminen G-lokus; Greying

- Little (1957); dominoiva **G**-alleeli
- Geeniä ei ole tunnistettu



Asteittainen harmaantuminen



Värit unkarinpaimenkoirilla: Mudi

- Kirsu: musta mustilla, valkoisilla, merleillä, kellanruskeilla; muissa väreissä sointuu turkin väriin, ruskeilla ruskea, harmailla harmaa
- Värit: aina yksivärinen (?); musta, valkoinen, kellanruskea, blue merle (mustalaikkuinen), tuhkanvärinen, ruskea, valkoinen



Mudi

- Musta kirsu: ***B/-, D/-***
- Ruskea kirsu: ***b/b***
- Harmaa kirsu: ***d/d***
- Musta väri: resessiivinen: ***a/a***, dominoiva ***K^b/K^b***
- Kellanruskea; fako, kuten pulilla?
- Valkoinen; kuten pulilla ?



Mudi

- Blue merle: **SILV**-mutaatio, dominoiva; koska mukana ei ole valkoista, koiralla on *extension*-sarja dominoiva alleeli (**E/-**; eumelaniinia tuotetaan)
- Tuhkanharmaa; jos musta kirsu, niin mahdollisesti resessiivinen musta **agouti** alleeli, jonka asteittaisen harmaantumisen geeni **G** dilutoi; muut mahdolliset diluutio geenit **c^{ch}** ja **Intese**-alleeli
- Tuhkanharmaa; jos kirsu harmaa/sininen, väri tulee resessiivisestä D-alleelistä (**d/d**)



Värit unkarinpaimenkoirilla: Pumi

- Kirsu; kaikilla värimuunnoksilla aina musta
- Tummat huulet
- Iho voimakaspigmenttinen; musta tai liuskeenharmaa
- Väri: yksivärinen; harmaan eri sävyt; musta; kellanruskea, voi olla punainen, keltainen tai kermanvärinen, tumma maski toivottava (tyypillinen unkarilainen fako-väri); valkoinen



Pumi

- Kaikilla väreillä musta kirsu: *B/B*
- Musta; todennäköisesti resessiivinen agouti-alleeli (*a/a*)
- Harmaat: syntyvät mustina, asteittaisen harmaantumisen geeni *G/-* dilutoi
- Kellanruskeat, joilla tumma maski; resessiivinen agouti *a^y/a^y*, extension genotyyppi *E/E*
- Muut ”fako” värit (näissä ei lainkaan mustaa tai tummaa karvaa): *e/e*, *Intense-* alleeli?
- Helmenvalkoinen todennäköisesti resessiivinen extension-alleeli *e/e*, muiden geenien vaikutus epäselvä (kuten pulilla)



Black/tan?

- Resessiivinen agouti alleeli a^t
- Voi olla joskus peittyneenä tai epäselvä ns. black/brindle
- Tyypilliset merkit kuitenkin pitäisi näkyä...



Brindle?

- K-sarjan resessiivinen alleeli k^{br}
- Mahdolliset alleelit brindleillä aina k^{kr}/k^{br} tai k^{br}/k
- Lisäksi tarvitaan dominoiva extension alleeli, joko $E/-$ tai $E^m/-$
- e/e voi olla brindlen kantaja, mutta ei itse brindle, koska resessiivinen alleeli ei koskaan anna tummaa tai mustaa karvaa



Miksi värit voivat tuottaa ongelmia?



Huomioitavaa väreistä

- ”valkoinen” ei ole itse asiassa väri, vaan pigmentin puutos
- Valkoisuus ongelmallinen aistien kannalta
- Resessiivinen geeni s^w voi olla haitallinen, kun valkoisen värin määrä kasvaa



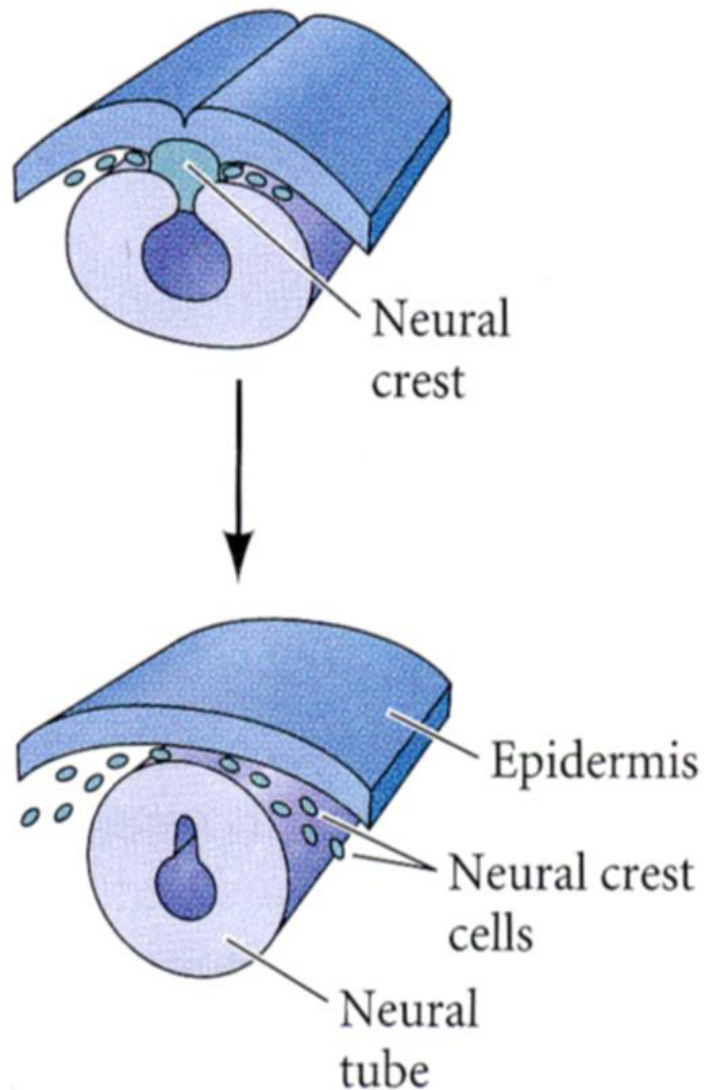
Pigmenttiä tuottavat solut



Pigmenttiä tuottavat solut

- Melanin
- Moneivärisiä peräisiä

(4)
Closure



tuottavat
jokien
l



Piebaldismi

- Ihmisillä autosomaalinen dominantti (*KIT*-protoonkogeeni), koirilla peittyvästi periytyvä
- White spotting-sarjan geenit s^p ja s^w
- Nimi tulee englanninkielen sanasta harakka “magpie” ja valkopäämerikotka “bald eagle”
- Melanosyyttien eli ihonpigmenttisolujen puuttuminen aiheuttaa pigmentin läiskittäisen puuttumisen (valkoläiskäisyys)

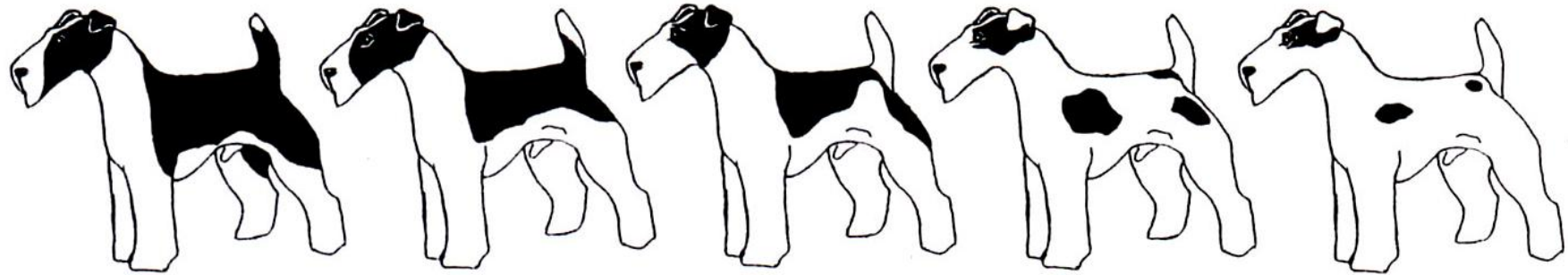


Piebaldismi

- **S-geeni koirilla (White Spotting – S)**
- Neljä alleelia (järjestyksessä dominoivimmasta resessiivisimpään) **S**, **sⁱ**, **s^p** ja **s^w**.
- Valkoisuuden määrä riippuu myös modifikaattoreista, jos Merle-geenin vaikutus on mukana (M), seuraa äärimmäinen piebaldismi eli valkoisuus
- **s^p**, 'piebald', jossa valkoisuus ylittää selän
- **s^w**, 'extreme white piebald'
- 'colour headed' (**s^ps^p**, **s^ws^w**)
- Koirat, jotka ovat äärimmäisen valkoisia, voivat olla myös kuuroja



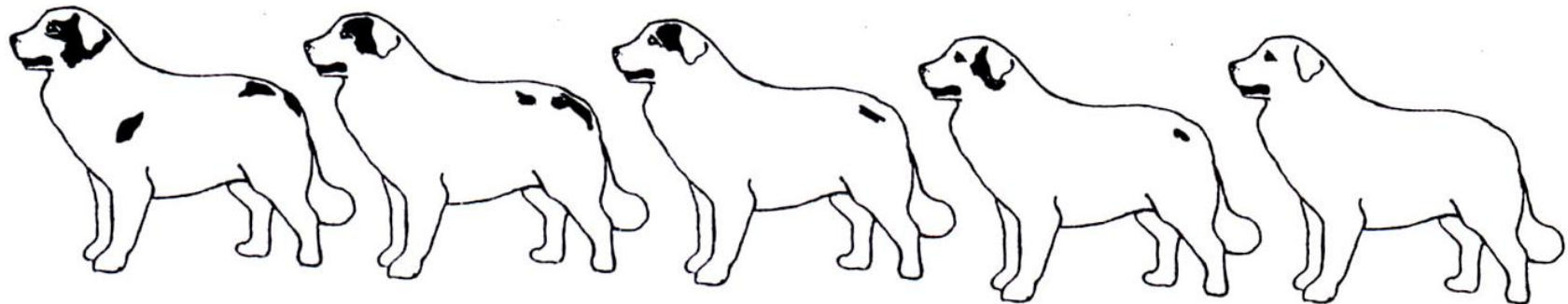
Piebaldismi koiralla



PLUS

MODIFIERS

MINUS



PLUS

MODIFIERS

MINUS

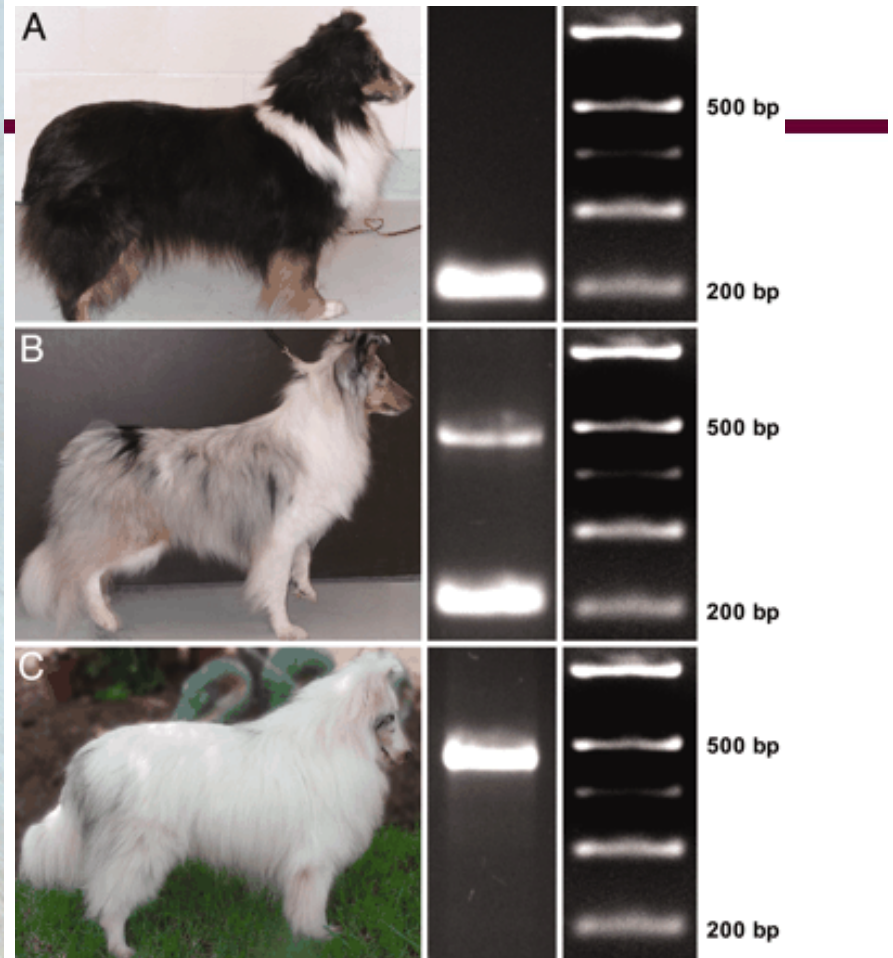
By genotyping ten white (s^w/s^w ; Supplementary Fig. 3a) and nine solid (S/S ; Supplementary Fig. 3c) boxers, we mapped s^w to an associated region of less than 1 Mb containing only one gene: *microphthalmia-associated transcription factor* (*MITF*). The most strongly associated SNP ($P_{\text{raw}} = 7.1 \times 10^{-10}$, $P_{\text{genome}} = 3 \times 10^{-5}$) lies within a haplotype of 800-kb defined by 11 SNPs ($P_{\text{raw}} = 1.4 \times 10^{-8}$, $P_{\text{chr}} = 4.0 \times 10^{-5}$) that is homozygous in all white boxers and absent from solid dogs (Fig. 2b,d). The predominant haplotype in solid boxers has a frequency of 78%, and several minor haplotypes are also present. The sequenced boxer, with intermediate ‘flash’ pigmentation, is heterozygous for the white haplotype and the predominant solid haplotype. The association is 1,000-fold stronger than any other region in the genome.

MITF is an important developmental gene with a complex regulation implicated in pigmentary and auditory disorders in humans and mice^{19–21}. *MITF* is thus an ideal candidate locus for s^w , which affects both pigmentation and hearing.

Coastal

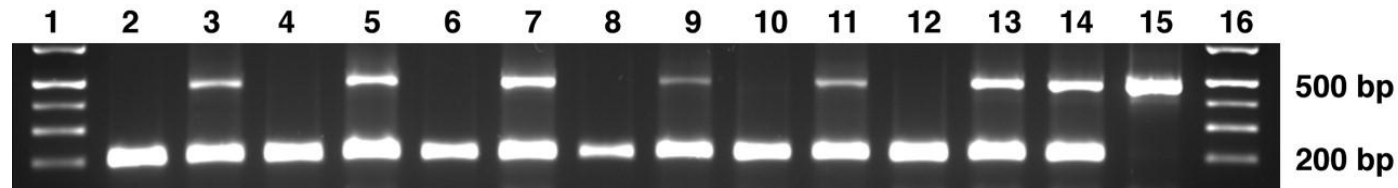
White German Shepherd Dog





Cover image: A bilaterally deaf, homozygous merle Shetland Sheepdog with ocular coloboma. Merle is an autosomal dominant coat pattern in the dog that is characterized by patches of diluted pigment intermingled with normal melanin. Sequence analysis reveals that this phenotype results from a retrotransposon insertion in the pigmentation gene *SILV*. In the homozygous state, this mutation results in a wide range of phenotypic anomalies. See the article by Clark *et al.* on [pages 1376–1381](#). Image courtesy of Larry Wadsworth (Texas A&M University, College Station, TX).

Fig. 3. Mutation analysis of *SILV* and its segregation in six breeds



Clark, Leigh Anne et al. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 1376-1381

Fig. 3. Mutation analysis of *SILV* and its segregation in six breeds. PCR on genomic DNA from a sable/white Collie (lane 2), blue merle Collie (lane 3), black/white Border Collie (lane 4), blue merle Border Collie (lane 5), red Australian Shepherd (lane 6), blue merle Australian Shepherd (lane 7), brindle Cardigan Welsh Corgi (lane 8), blue merle Cardigan Welsh Corgi (lane 9), black/tan Dachshund (lane 10), red dapple Dachshund (lane 11), fawn Great Dane (lane 12), blue merle Great

PNAS



Sininen/diluutio *d/d*

- *d/d* diluutio denotyyppiin liittyy joskus ongelmia
- Sinisen värin alopecia, läiskittäinen karvanlähtö, dermatitis, hypersensitiivisyys/lisääntynyt allergiaherkkyys
- Ei kuitenkaan esiinny kaikilla sinisillä/diluutiokoirilla – mukana jokin muu herkistävä tekijä



Onko ihmisellä värigeenejä?

- KYLLÄ!!
- Ihmisellä esiintyy kuulo-pigmentaatio häiriöitä, esimerkkinä Waardenburgin oireyhtymä
- Waardenburgin oireyhtymän kautta selittyy noin 2-5 % kaikista synnynnäisistä kuuroustopauksista





- Waardengurgin oireyhtymä: ihon ja silmien värikalvon hypopigmentaatio, tummissa hiuksissa usein esiintyvä valkoinen laikku, sensorinen kuurous ja harvemmin vaihtelevan pituinen suolen aganglionoosi eli Hirschsprungin tauti. Waardenburg-potilas on henkisesti normaali. Kyseessä on harvinainen perinnöllinen kaikissa roduissa esiintyvä kehityshäiriö. Sekä peittyvä että vallitseva autosomaalinen periytymistapa on kuvattu.



Kiitokset !

