

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra obecné zootechniky a etologie



Pleiotropní působení genů pro zbarvení u koní

Bakalářská práce

Adéla Juklová

Ing. Barbora Hofmanová, Ph.D.

© 2015 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Pleiotropní působení genů pro zbarvení u koní" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 17.4. 2015

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Barboře Hofmanové, Ph.D. za pomoc a vedení při zpracování Bakalářské práce.

Pleiotropní působení genů pro zbarvení u koní

Souhrn

Tato bakalářská práce, poukazuje na význam zbarvení srsti u koní, který je předmětem zájmů majitelů, chovatelů, ale i vědců. Barva srsti byla vždy významným prvkem, který ovlivňoval výběr konkrétního zvířete. V dávné minulosti to bylo bez jakýchkoliv znalostí o vlivu zbarvení na povahu a zdravotní stav konkrétního zvířete. Během doby si chovatelé koní začali uvědomovat vztah zbarvení srsti koně na již uvedené problematiku. Teprve s rozvojem genetických výzkumů byla barva srsti dána do souvislosti s působením genů a jejich mutacemi.

Tato práce, která se touto problematikou zabývá, je rozdělena na tři části.

První část nás seznamuje s problematikou genetiky, genů, jejich mutacemi a významem pleiotropie.

Pro porozumění pleiotropního působení genů pro zbarvení srsti u koní se další část zabývá působením jednotlivých genů na zbarvení srsti u koní. Popisuje základní zbarvení srsti a jeho varianty, které jsou výsledkem zesvětlení genů nebo jeho modifikace.

Třetí část práce je zaměřena na onemocnění, která souvisí s pleiotropním působením genů. Popisuje vznik a projevy melanomů, „vrozené neměnné noční slepoty“ (CSNB), „syndromu úhynu bílých hříbat“ (OLWFS) a „vývojové oční abnormality“ (MCOA).

Klíčová slova: kůň, zbarvení srsti, pleiotropie, genetická onemocnění, mutace

Pleiotropic effects of pigmentation genes in horses

Summary

This bachelor work, highlights the importance of coat color in horses, which is the subject of interest of owners, breeders, but also scientists. Coat color has always been an important element that influenced the selection of a particular animal. In the distant past, it was without any knowledge about the influence of color on the nature and state of health of a particular animal. Over time, the horse breeders started to realize the relationship coat horses already mentioned problems. Only with the development of genetic research, the color coat been linked to the action of genes and their mutations.

This work, which deals with this issue is divided into three parts.

The first part deals with the issue of genetics, genes, their mutations and significance pleiotropic.

For understand the pleiotropic action of genes for coat color in horses with another part deals action single genes for coat color in horses. Describes base coloring coat and its variants, which are result from lightening of genes or their modification.

The third part focuses on diseases that are associated with pleiotropic effects of genes. Describes the formation and manifestations of melanomas, Congenitary Stationary Night Blindness, Overo Lethal White Foal Syndrome and Multiple Congenital Ocular Anomalies..

Keywords: horse, color coat, pleiotropic, genetic diseases, mutation

Obsah

1 Úvod.....	7
2 Cíl práce	8
3 Genetika	9
3.1 Gen	9
3.2 Mutace.....	9
3.2.1 Letální mutace.....	10
3.3 Pleiotropie	10
4 Geny působící na zbarvení u koní.....	12
4.1 Lokus Agouti (gen ASIP).....	13
4.2 Lokus Extension (gen MC1R)	14
4.3 Lokus Cream (gen MATP).....	15
4.4 Lokus Dun (gen neznámý)	16
4.5 Lokus Champagne (gen SLC36A1).....	16
4.6 Lokus Silver (gen MPEL17)	17
4.7 Lokus Grey (gen STX17).....	18
4.8 Lokus Tobiano (gen KIT)	19
4.9 Lokus Sabino (gen KIT).....	19
4.10 Lokus Roan (gen KIT)	20
4.11 Lokus White (gen KIT)	20
4.12 Lokus Overo (gen EDNRB).....	20
4.13 Lokus Leopard komplex (gen TRPM1)	21
5 Onemocnění související s pleiotropním působením genů:	22
5.1 Melanom	22
5.2 Congenitary Stationary Night Blindness (CSNB).....	24
5.3 Overo Lethal White Foal Syndrome (OLWFS).....	25
5.4 Multiple Congenital Ocular Anomalies (MCOA).....	27
6 Závěr	29
7 Seznam použité literatury.....	30
8 Seznam použitých obrázků	35

1 Úvod

Barva srsti sehrála významnou roli již během prvních pokusů o domestikaci koní a při počátečním výběru domácích druhů zvířat. Při procesu domestikace dochází k četným morfologickým, fyziologickým a behaviorálním změnám. Mezi těmito změnami má barva své zvláštní postavení. Zatímco mnoho druhů divokých zvířat jsou relativně barevně jednotné u domácích tomu tak není (např. koně) – vykazují širokou škálu barevných vzorů srsti. Před šesti lety, Ludwig a další (2009) publikovali studii o výskytu a četnosti barvy srsti alel na základě nálezů ve starých vzorcích DNA v období pleistocénu za římských dob. Zjistil, že starověká populace divokých koní byla méně rozmanitá než koně později domestikovaní.

Barvy koní jsou již dlouho předmětem zájmu majitelů a chovatelů koní, ale i vědců. Mnoho informací z dřívější doby se nachází v záznamech plemenných knih jednotlivých plemen.

Lidské požadavky a preference měly zřejmě příznivý vliv na působení konkrétních genů a vedly k dříve neznámým barevným formám díky šlechtění.

Dosud známé souvislosti vysvětlují některé z pleiotropních účinků mezi změnami barvy srsti a složitějšími znaky, jako jsou vývojové poruchy (např. letální pseudoalbín), nemoci (např. OLWFS a melanom) nebo dokonce temperament (Gilbert, 2006). Toto může být klíčem k častým otázkám, proč chovatelé v různých částech světa mají spojené specifické barvy srsti s konkrétními letálními onemocněními nebo výkonností koní.

Geny řídící barvu srsti u koní a některé mutace těchto genů jsou známy již dlouho dobu, ale je nezbytně nutné se s těmito informacemi naučit hospodařit a nepodceňovat je.

2 Cíl práce

Cílem práce je ukázat na možné pleiotropní působení genů determinujících zbarvení srsti u koní a na souvislost mezi barvou srsti a nemocemi způsobenými mutacemi genů působících na barvu srsti.

3 Genetika

Genetika se zabývá přenášením fyzikálních, biochemických a etologických vlastností z rodičů na potomky a proměnlivosti těchto vlastností (Jelínek, 2003). Za zakladatele genetiky se považuje Johann Gregor Mendel. Ten začal provádět genetické pokusy na rostlinách, které ho nakonec proslavily. Jeho největší úspěch byl s hrachem setým, u kterého jako první v roce 1865 matematicky vyjádřil štěpné poměry znaku v druhé filiální generaci hybridu. (Mendel, 1865). Dospěl také k názoru, že se nedědí znaky ale geny. Johansen (1909) první použil slovo „gen“.

3.1 Gen

Gen je jednotka odpovědná za vznik dědičné vlastnosti. Jeho význam v genetice je obdobný jako atom pro chemii. Jinak řečeno je to úsek DNA, který svým pořadím nukleotidů určuje pořadí aminokyselin v určité bílkovině. Gen se v populaci vyskytuje v různých formách – alelách. Procesy, při kterých se mění počet alel nebo vznikají alely nové (mění se kvalita nebo kvantita genů) označujeme jako mutace. Mutace zasahují a mění jednotlivé geny (Jelínek, 2014).

3.2 Mutace

Mutace jsou dědičné změny genetického materiálu, které poskytují prvotní materiál pro evoluci. Termínem mutace označujeme jak změny genetického materiálu, tak proces, během kterého tato změna vzniká. Organismus, který má v důsledku mutace změněný genotyp, se nazývá mutant. Původní historický význam slova mutace označoval jakoukoli náhlou dědičnou změnu genotypu nebo organismu. Nicméně musíme pečlivě odlišovat změny v genotypu a tím i ve fenotypu organismu, které jsou výsledkem rekombinačních procesů vytvářejících nové genetické kombinace již dříve existujících genetických variant, od změn způsobených mutacemi. Oba procesy občas vedou ke vzniku nových fenotypů ve velmi nízkých četnostech. Mutační změny v genotypu organismu zahrnují změny struktury nebo počtu chromozomů stejně jako změny na úrovni jednotlivých genů. Mutace jsou hlavním zdrojem veškeré genetické variability. Pokud odchází k mutacím příliš často, mohou takové změny narušit správný přenos genetické informace z generace na generaci. Většina mutací se

snadno detekovatelnými fenotypovými účinky je pro organismus škodlivá. Rychlost mutací je ovlivněna zejména genetickými faktory a mechanismy, které regulují úroveň mutací vznikajících vlivem různých podmínek vnějšího prostředí. Mutace se vyskytují ve všech genech a setkáváme se s nimi u všech živých organismů. Jsou zdrojem nové genetické variability, která umožňuje adaptaci organismů na změny životního prostředí. Většina z tisíce mutací, které genetici odhalili a prostudovali, jsou škodlivé mutace recesivního typu. (Snustad, 2009)

3.2.1 Letální mutace

Z genetických studií jsou nejužitečnější podmíněné letální mutace. Tyto mutace jsou letální v jednom, tzv. restriktivním prostředí, ale jsou slučitelné se životem v jiném tzv. permisivním prostředí. Podmíněné letální mutace umožňují genetikům identifikovat a studovat mutace esenciálních (životně důležitých) genů, které vedou k úplné ztrátě aktivity genového produktu u haploidních organismů.

Lze tedy konstatovat, že účinky mutací na fenotyp živých organismů sahají od minimálních změn až po letalitu a většina mutací působí na fenotyp prostřednictvím změny sekvence aminokyselin v polypeptidech - primárních produktech genů.

Podmíněné letální mutace slouží jako účinný nástroj pro analýzu biologických procesů (Snustad, 2009).

3.3 Pleiotropie

Působení genů je ovlivněno faktory vnějšího prostředí i biologickými vlastnostmi organismu a jeden znak může být ovlivněn dvěma nebo více geny. Příklad, že jeden gen ovlivňuje více prvků současně, se označuje jako pleiotropie (Snustad, 2009).

Jsou situace, kdy jeden fenotypový znak může být ovlivněn více geny. Existují však případy, kdy jeden gen může ovlivnit více fenotypových znaků. A v tomto případě hovoříme o pleiotropii.

U člověka je příkladem gen podmiňující fenyktonurii. Primárním účinkem recesivní mutantní alely tohoto genu je tvorba toxických sloučenin, které se akumulují v mozku a způsobují mentální postižení. Tato mutace ale také interferuje se syntézou barviva melaninu,

což vede ke světlejší barvě vlasů tak že jedinci postižení fenylketonurií mají obvykle světlehnědé nebo blond vlasy. Biochemické testy rovněž prokázaly, že krev a moč pacientů s fenylketonurií obsahuje látky, které se u zdravých lidí vyskytují velmi zřídka, nebo vůbec.

Jiným příkladem pleiotropie je tvorba chloupků u drozofily. Standardní drozofily mají dlouhé, jemně zakřivené chloupky na hlavě a na hrudi. Homozygoti pro mutantní alelu *singed* mají na těchto částech těla krátké zkroucené chloupky, což připomíná ožehnutí. Produkt kódovaný standardní alelou *singed* je tedy nezbytný pro správnou tvorbu chloupků.. Tento produkt je však potřebný i pro vytváření zdravých vajíček schopných oplození, neboť samičky homozygotní pro různé mutantní alely genu *singed* jsou zcela sterilní: kladou poškozená, špatně vyvinutá vajíčka, z nichž se nikdy nevylíhnou larvy. Zmíněná mutantní alela však nemá žádný negativní vliv na samčí plodnost. Gen *singed* tedy pleiotropně řídí u samiček vytváření chloupků a vajíček, ale u samečků pouze tvorbu chloupků (Snustad, 2009).

Abychom porozuměli pleiotropnímu působení genů pro zbarvení srsti u koní je nutné uvést základní barvy koní a geny determinující toto zbarvení.

Zbarvení koní je velmi variabilní. Základní zbarvení jsou vlastně z pohledu genetiky jen 3 a to vrané, hnědé a ryzí. Všechny ostatní jsou výsledkem zesvětlení genu nebo jeho modifikace (Gower, 2000).

4 Geny působící na zbarvení u koní

Locus	Gen	Reference
Agouti	ASIP	Rieder a další, 2001
Extension	MC1R	Marklund a další, 1996
Cream	MATP	Mariat a další, 2003
Sabino	KIT	Brooks and Bailey, 2005
Tobiano	KIT	Brooks a další, 2002
Silver	MPEL17	Brunberg a další, 2006
Dun	neznámý	Rieder, 2009
Champagne	SLC36A1	Cook a další, 2008
Grey	STX17	Pielberg a další, 2008
Roan	Spojen s KIT	Marklund a další, 1999
Overo	EDNRB	Bowling, 1998
Leopard komplex	Spojen s TRPM1	Rieder, 2001
White	KIT	Marklund a další 1999

Barva srsti všeobecně u savců závisí na relativním množství eumelaninu (černá) a phaeomelaninu (žlutá nebo červená), které jsou řízeny podle pořadí Extension (E) a Agouti (A) lokusu (Searle, 1968).

Zbarvení koně je ovlivněn větším počtem genů (lokusů). Zásadní vliv na zbarvení u koně mají Extension (E), Agouti (A) a Cream (C) lokusy. Geny MC1R a ASIP jednají lokálně

jako extracelulární modifikátory zbarvení s tím, že spolu ovlivňují distribuci eumelaninu a phaeomelaninu v různých částech těla. (Cieslak, 2011).

Základní zbarvení je způsobeno působením Extension a Agouti lokusu. Na ředění základního zbarvení působí (Cream, Silver, Dun, Champagne). Vybělování je řízeno Grey lokusem a depigmentace je řízena Roan, Overo, Sabino, Tobiano, Leopard lokus.

4.1 Lokus Agouti (gen ASIP)

Gen ASIP je zkratka „agouti signal proteinu“. Zmíněný gen je zodpovědný za distribuci eumelanotických a feomelanitických oblastí, které jsou eumelanin schopné tvořit (Sponenberg, 2003). Jinak řečeno protein ASIP je u koní zodpovědný za distribuci černé barvy po těle (Adrian, 2013). Dominantní alela (A) genu ASIP zbarvuje okrajové části těla (ocas, hřívá, spodní část končetin někdy i konečky uší). Recesivní alela (a) zbarvuje rovnoměrně celé tělo.

Genotyp AA, Aa	hnědák	Černé zbarvení se soustředí pouze na hřívu, ocas, spodky končetin
Genotyp aa	vraník	Černé ubarvení je rovnoměrně rozprostřeno po celém těle

ASIP soutěží s α -MSH (α – melanocyte-stimulating hormone) o vazbu na MC1R (Abdel-Malek et al. 2001). Účinek ASIP, blokuje povrchový receptor pro α -MSH na melanocytech (pigmentových buňkách). V místě kde se nachází Agouti protein není možná stimulace α -MSH, je tvořen feomelanin – vytvoří se hnědé zbarvení. V oblastech kde není Agouti protein prezentován, produkuje se eumelanin.

Neustálým pozorováním ostatních savčích druhů se zjistilo že „dominantnější“ alely Agouti způsobují rozsáhlejší místa s hnědým zbarvením, zatímco recesivní alely vedou k rozšíření černých ploch na těle (Sponenberg, 2003).

Hnědák: U těchto koní je tmavě pigmentovaná kůže s hnědou srstí. Ocas, hřívá, spodky končetin a konce uší jsou černé. Vyskytuje se světlý hnědák, hnědák, tmavý hnědák, šedý hnědák a černý hnědák.

Vraník: Kůže i srst je tmavá (černá). V zimě může mít lehký nádech do šeda díky husté podsadě a v létě se můžou objevit hnědé konce na srsti.

4.2 Lokus Extension (gen MC1R)

Gen MC1R jehož oficiální název je melanokortinový 1 receptor. MC1R je tvořen sedmi transmembránovými doménami G-proteinu spojujícího receptoru (Li a další, 2009). MC1R je tedy hlavní kandidát pro ryzí barvu. Předpokládá se, že toto zbarvení srsti je ovládáno alelami na extension lokusu. Gen MC1R má dominantní alelu *E*, která je odpovědná za tvorbu černého zbarvení. Černě zbarvení koně mohou být buď homozygoti *EE* nebo heterozygoti *Ee*.

Koně, kteří jsou homozygoti *EE*, nikdy nemohou mít ryze zbarvené potomky. Druhá alela, recesivní *e*, produkuje červený pigment. Ryzí koně jsou recesivní homozygoti *ee*.

Ryzák má v různých odstínech červenou srst. Hlava, spodek končetin, ocas, hřívka jsou téže barvy, jako je srst těla. Někdy mohou být tmavší nebo světlejší nikoli však černé. Můžeme rozlišit světlého ryzáka, ryzáka, tmavého ryzáka a černého ryzáka.

Melanocyt stimulující hormon (MSH) se váže na MC1R, který působí tvorbu eumelaninu. Agouti protein zabraňuje MSH se navázat a vzniká nefunkční MC1R, z tohoto důvodu se neváže MSH a melanocyty a produkuje se feomelanin. Ten působí ryzí zbarvení u koní, žluté u myši a také žluté zbarvení u psů (Sponenberg, 2003). Hurst (1906) uvedl, že ryzí zbarvení je řízeno recesivní alelou. Mutace v MC1R jsou spojeny s barvou srsti, které byly poprvé popsány, u myši (Robbins a další, 1993), a následně u skotu (Klungland a další, 1995), koní (Marklund a další, 1996), prasat (Kijas a další, 1998), psů (Newton a další, 2000). Rosenblum a další (2004) uvádí, že ve všech experimentálně prokázaných případech jsou dominantní mutace spojovány s funkcí MC1R, vedoucí k tmavému zbarvení. Navíc u mutace v tomto genu bylo zjištěno, že může být zastoupena u lidí s červenými (rezatými) vlasy a světlou pletí (Valverde a další, 1995).

MC1R hraje důležitou roli v normální pigmentaci. Receptor se nachází v první řadě na povrchu melanocytů, což jsou specializované buňky, které produkují pigment melanin. Melanin je látka, která dává kůži, vlasům a očím jejich barvu. Melanin se také nachází ve fotosenzitivní tkáni v zadní části oka (sítnice), kde hraje roli v normálním zraku. Melanocyty tvoří dva druhy melaninu - eumelanin a feomelanin. Určité množství těchto dvou pigmentů pomáhá určit barvu vlasů a kůže lidí. Osoby, u kterých se vyskytuje více eumelanin, mají hnědé nebo černé vlasy a tmavou pleť, která se snadno opaluje. Eumelanin také chrání

pokožku před poškozením způsobeným ultrafialovým (UV) zářením v slunečním světle. Na druhou stranu osoby, u kterých se vytváří většinou feomelanin, mají červené nebo blond vlasy, pihy a špatně se opalující světlou pleť. Proto také feomelanin nechrání pokožku před UV zářením. Lidé s větším množstvím feomelaninu mají zvýšené riziko poškození kůže způsobené slunečním zářením. Může se objevit rakovina kůže.

Studie naznačují, že změny v genu MC1R mohou zvýšit riziko vzniku melanomu a souvisejících poškození kůže i v nepřítomnosti UV (Sturm, 2003).

I když MC1R je klíčovým genem u normální lidské pigmentace, vědci věří, že účinky jiných genů také přispívají k barvení vlasů a kůže člověka.

4.3 Lokus Cream (gen MATP)

Gen MATP (také označovaný SLC45A2) obsahuje pokyny pro výrobu proteinu, který je umístěn ve specializovaných buňkách zvaných melanocyty. Tento protein pravděpodobně transportuje molekuly nezbytné pro normální funkci melanosomů, což jsou struktury v melanocytech, kde je melanin produkován.

Alela Cr, v genu MATP způsobuje, že chlupy i kůže obsahují méně pigmentu – tzv. zředění barvy. Cream alela je neúplně dominantní, což znamená, že pokud je přítomna jedna alela, bude barvu pouze částečně ředit, pokud jsou přítomny obě alely, bude zředěna zcela (Kostelník, 2000).

Má-li kůň alespoň jednu alelu Cr, mění se zbarvení hnědák na plavák, ryzák na izabela (palomino). U vraníků se projevuje jen omezeně. Dvě alely CrCr mění ryzáka na cremello, vraníka na smoky cream a hnědáka na perlino. Nemá-li jedinec ani jednu alelu Cr, k ředění nedochází, má normální základní zbarvení podle založení.

C^+C^+	C^+C^{Cr}	$C^{Cr}C^{Cr}$
Ryzák	Palomino	Cremello
Hnědák	Buckskin	Perlino
Vraník	Smoky	Smoky cream

MATP gen transportuje různé molekuly přes melanocytární membránu, ale ne výhradně tyrosinázou. Tyrosinázové zpracování a doprava do melanosomů (intracelulární

organely, kde se koná produkce melaninu) je narušeno a enzym je abnormálně vylučován z buňky. Tento jev naruší normální zračí proces těchto organel (Costin et al., 2003).

Mutace v tomto genu snižují nebo eliminují produkci melaninu. Vzhledem k tomu, že tento protein je důležitý pro normální pigmentaci, jeho ztráta vede ke změnám kůže, vlasů a očního zbarvení a problémům s viděním, které jsou charakteristické pro oculocutaneous albinismus.

Palomino: Též označovaná jako žluták nebo isabela. Srst má žlutou barvu v různých odstínech a kůži růžovou bez pigmentace. Hřívá, ocas a spodky končetin jsou ve stejné barvě nebo světlejší či tmavší, ale opět nikdy černé. Kopyta často žlutá a či nejčastěji šedomodré (tzv. rybí). I zde rozlišujeme světlou izabelu, isabelu, tmavou isabelu.

Buckskin: Mají tmavě pigmentovanou kůži a srst žlutou (zlatavou) v různých odstínech. Spodky končetin, hřívá a ocas mají černou barvu, někdy tmavě hnědou. Opět rozlišujeme světlého plaváka, plaváka, tmavého plaváka a šedého plaváka (myšáka).

Smoky: Srst je krémová až kouřová. Oči mohou být modré. Končetiny někdy tmavší.

4.4 Lokus Dun (gen neznámý)

Působením alely D^D vznikají primitivní znaky na srsti koně. Za primitivní znaky můžeme považovat úhoří pruh na hřbetě, zebrované končetiny, pruhy a stíny na pleci a krku, světlejší žíně v hřívě nebo ocase. Kerje a další (2004) uvádí, že za vznikem primitivních znaků je působení genu PMEL17 stejně jako u silver lokusu. Dun lokus byl pomocí skupiny mikrosatelitních markerů ASB14 a LEX023 lokalizován na chromozóm ECA8 (Briekerem a další, 2003).

4.5 Lokus Champagne (gen SLC36A1)

SLC36A1 má základní substituci ve druhém exonu u koně pro champagne zbarvení, který mění aminokyselinu v transmembránové doméně proteinu z threoninu na arginin (Cook, 2008).

Tito koně se vyznačují růžovou kůží, která postupem věku tmavne. Hříbata se většinou rodí s modrými očima, které postupem věku mění barvu na tyrkysovou přes zelenou až po

jantarově hnědou. Srst těchto koní má různé odstíny, může být šedohnědá, tmavší plavá, světle zlatá a další. Srst je lesklá (Hansen, 2008).

4.6 Lokus Silver (gen MPEL17)

Jedná se o zbarvení, které je nazýváno jako stříbrné. Je to vlastně typ barvy, který vznikl na základě zředění základní barvy koně. Je řízen alelou Z^Z a působí pouze na tmavý pigment eumelanin. Zbarvení je velmi těžko identifikovatelné. Může, ale nemusí se projevit grošováním. Nejpravděpodobnější způsob, jak rozeznáme toto zbarvení je výrazné ředění na žíních a podle bílých řas.

Zmíněná barva je dlouhodobě diskutovaná včetně jejího vlivu na temperament koně. Existuje řada názorů, které udávají, že koně se stříbrnou barvou jsou nervóznější, obtížně zvládnutelní a velmi výbušně reagují na různé podněty strachu. Bylo zjištěno u koní se stříbrnou barvou, že mutace MPEL17 působí více na nepředpověditelné reakce koně než u koní bez mutace. Je uvedeno, že koně se stříbrnou barvou srsti jsou opatrnější v nových situacích a vysvětlením proč k těmto abnormalitám dochází je mutace spojená s vrozenými očními anomáliemi (MCOA) a dalšími zrakovými postiženími (Brunberg a další, 2006). (další v kapitole o MCOA)

Stříbrné zbarvení srsti koně je mírně zředěné hnědé nebo černé zbarvení těla se světlejší (lněnou) hřívou a ocasem (Bowling, 2000). Ředění je kvůli mutaci genu MPEL / Silv, které kóduje glykoprotein MPEL. U koní je doloženo, že se jedná pouze o mutaci působící na eumelanin (černý pigment), proto ryzáci při mutaci v MPEL nevykazují žádnou změnu fenotypu (Brunberg a další, 2006). Mutace v MPEL jsou spojeny s barevnými ředění u několika dalších druhů, jako jsou myši (Kwon a další, 1995), kuřata (Kerje a další, 2004), psi (Clark a další, 2006) a zebry (Schonthalera a další, 2009). Je také známo, že za posledních několik let jsou mutace MPEL u psů (Clark a další, 2006) a zeber (Schonthaler a další, 2009) spojeny s očními a sluchovými poruchami. Již před tím bylo známo, že mutace MPEL je odpovědná za stříbrnou barvu srsti.

Cílem různých testů bylo zjistit, zda u islandských koní s mutací MPEL (stříbrné barvy) se objevuje nervozita, špatná ovladatelnost více, než u koní bez mutace. Rozdíly v temperamentu koní, kteří jsou relativně stabilní, a to jak v průběhu času, tak v různých situacích mají velký význam jak pro lidskou bezpečnost tak blahobyt koní (Mills, 1998). Strach je reakce, která zahrnuje fyziologické změny, včetně aktivace sympatický systémů a

změn v chování, jako je vyhýbání a utíkání (Manteca a Deag, 1993). Koně, stejně jako mnoho jiných zvířata (potenciálních kořistí), přirozeně reagovali na náhlé a potenciálně nebezpečné podněty s odpovědí úprku Christensen a další, (2005)

Ale i přesto většina koní spojená s mutací MPEL váhala vstoupit do neznámého prostředí, hůře reagovali na nové podněty oproti jiným koním (Christensen a další, 2005).

4.7 Lokus Grey (gen STX17)

Lokus Grey působí na postupné získávání bílé barvení srsti s přibývajícím věkem. Rychlost vybělení a rozmístění bílých chlupů po těle je individuální od každého koně. U některých koní nejprve vybělí hřívá s ocasem u jiných zas hřívá a ocas vybělí jako poslední (Sponenberg, 2009). Mnoho koní nevybělí úplně a zůstanou po těle skvrny, které mají „grošovaný“ vzhled. Vybělování je zapříčiněno dominantní alelou G na lokusu Grey. Důkazy poukazují na to, že dominantní nebo částečně dominantní alela Grey (G^G) působí na srst již od narození, která se do dospělosti zesvětlí, až se ustálí (Bowling, 2000).

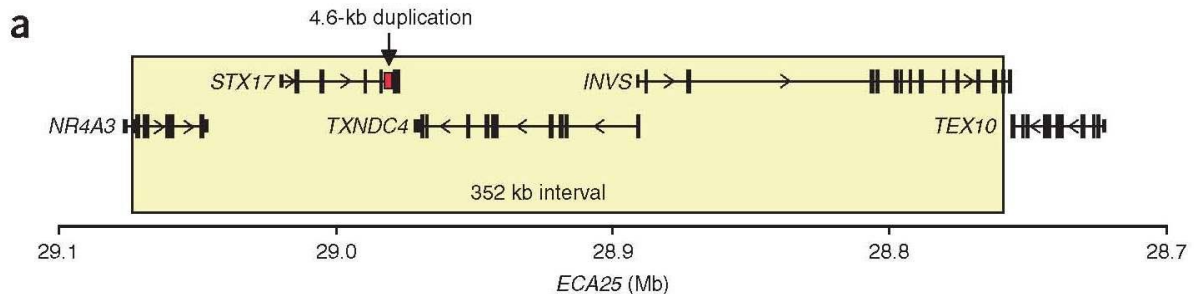
Hříbata běloušů vybělujících se rodí tmavá až černá. Po vylinání z hřibecí podsady se stávají tmavošedými a začínají jim ve větší intenzitě narůstat bílé chlupy po těle. Tmavá pigmentace zůstává v kůži a očích, i když je srst zcela bílá (Bowling, 2000). U vybělujících běloušů dochází k vybělení kolem 6-8 roku věku, ale někteří se nevybělí úplně.

U vybělujících běloušů se někdy vytvoří kožní depigmentace tzv. vitiligo. Lokus "Grey" je epistatický pro všechny ostatní barvy srsti. Pielberg a další, (2008) identifikovali 4,6-KB zdvojení v intronu 6 syntaxinu 17 (STX17) jako příčinu Grey. U mutace v genu STX17, který je odpovědný za vybělování koní, byla prokázána spojitost s výskytem melanomů (Pielberg, 2008).

Kromě toho, jeden nukleotid polymorfismy (SNP) v genu TLR4 spojený s STX17 na ECA25 byl také spojen s melanomem.

Následuje několik lokusů, které mají stejný kandidátní gen (KIT). Mutace KIT jsou spojené s poruchami pigmentace, anémií, sterilitou nebo i častou úmrtností (Besmer a další, 1993). Například dominantní bílé zbarvení u myši i lidí je zobrazeno podobnými bílými skvrnami vlasů (srsti) a pokožky u heterozygotních jedinců a je způsobeno mutací KIT (Geissler a další, 1988). Na základě provedené studie bylo pošetřeno že mutace KIT jsou odpovědné za bílou barvu srsti a poukazuje na nerovnováhu mezi KIT a Rn.

Je známo, že různé mutace v genu *KIT* ovlivňují pigmentaci u různých druhů. Některé tyto mutace jsou spojeny s pleiotropními účinky (krvetvorba, gametogeneze), která často končí smrtí (Jackson, 1994). U koně je gen *KIT* mapován na chromozomu ECA3q (Rieder a další, 1999).



Obrázek 1- Duplikace v genu *STX17* zodpovědná za vybělování

4.8 Lokus Tobiano (gen *KIT*)

Tobiano je charakterizováno černou nebo hnědou barvou a bílými skvrnami jdoucími přes hřbet koně. Hranice mezi základní barevnou a bílou barvou je zřetelně viditelná a je spíše zaoblená nežli zubatá. Typické jsou bílé končetiny s bílými kopyty a většinou barevným ocasem a tmavýma očima. Za Tobiano zbarvení je odpovědný gen *To*. Proto, aby se zbarvení vytvořilo, postačí, aby jeden z rodičů byl nositelem dominantního genu. Bowling (1996) uvádí jako hlavní gen *KIT* pro Tobiano zbarvení.

4.9 Lokus Sabino (gen *KIT*)

Sabino zbarvení, se u některých plemen vyskytuje velmi často. Nohy a kopyta jsou zpravidla bílé a oči jsou modré až modrošedé. Přechod mezi bílými skvrnami a základní barvou není nijak výrazně viditelný. Jedná se spíše o prokvetlý okraj spojení.

4.10 Lokus Roan (gen KIT)

Roan zbarvení je způsobeno alelou Rn a řídí zbarvení označované jako nevybělující bělouš. U nevybělujících se hříbata rodí tmavá, ale brzy začnou prokvétat bílou barvou např. červený bělouš má na hlavě, končetinách a žíních červenou barvu a tělo má prokvetlé.

Ezoe (1995) uvádí ve své studii, že hlavní kandidát pro Roan u koní je odpovědný gen KIT.

4.11 Lokus White (gen KIT)

White zbarvení je řízeno alelou W. Při heterozygotní sestavě alel Ww je kůže růžová a srst bílá, oči hnědé nebo modré. Dominantní homozygotní sestava WW je letální a embryho uhynie již v děloze.

4.12 Lokus Overo (gen EDNRB)

Pro overo zbarvení jsou typické bílé skvrny na bříše, nikdy nepřesahující hřbet koně. Zbarvení je rozděleno do minimálně třech geneticky determinovaných fenotypů.

Splashed overo je typem, který patří mezi nejvzácnější a mezi majiteli čím dál oblíbenějším typem strakatosti. Tito koně zpravidla vypadají jako by byly namočený v bílé barvě, která přes hřbet téměř vůbec nejde. Hlava těchto koní je z větší části bílá a oči jsou modré.

Frame overo je nejčastěji se vyskytující typ strakatosti. Zbarvení má horizontální uspořádání a nikdy nejde přes hřbet koně. Bílé skvrny jsou výrazně orámovány základní barvou a přechod mezi barvami je jasně viditelný a má zubaté okraje. Alespoň jedna nebo všechny končetiny jsou tmavé s bílými kopyty. Oči modré a žíně jednobarevné. Toto zbarvení je spojeno s OWLS onemocněním.

Třetí genetický vzor Sabino, byl popsán výše.

Mccallion a další (2001) uvedl, že mutace v genech EDNRB a EDN3 identifikovali klíčovou úlohu při normálním vývoji melanocytů a neurální drah. Vliv EDNRB je různorodý a působí na melanocyty a neurony.

4.13 Lokus Leopard komplex (gen TRPM1)

Koně takto zbarvení jsou skvrnití hlavně v okolí huby, očí, pohlavních orgánů a konečníku. Skvrny na těle ukazují základní barvu. Hříbata se rodí skvrnitá a s průběhem věku skvrnitost mírně stoupá. Je vyjádřena dominantní alelou Lp. Zbarvení je spojováno s vrozenou noční slepotou (Bellone, 2008).

Geny, které ovlivňují pigmentaci kůže, vlasů a dalších systémů těla byly studovány u různých druhů savců.

Spektrum vzorů u leopardího komplexu je rozmanitý. Zahrnuje velmi malé množství bílých skvrn na zádi (lace blanket), ale i bílé skvrny hojně rozmístěné po celém těle (leopard) nebo téměř úplnou depigmentaci (fewspot), (Sponenberg a další, 1990).

TRPM1 byl jediný gen, který byl zkoumán s tím, že je obsažen v sítnici. Může hrát roli v nervovém přenosu v sítnici prostřednictvím měnících se cytosolických hladin na bipolární buňky (Koike a další, 2007).

TRPM1, také známý jako Melastatin 1 (MLSN1), je člen potenciálu přechodné receptoru (TRP). Funkce TRPM1 byly popsány pro životně důležitou normální migraci melanocytů a působí jako gen pro CSNB u koní (Steingrimsson a další, 2006).

5 Onemocnění související s pleiotrofním působením genů:

5.1 Melanom

Melanom je časté onemocnění vyskytující se u mnoha plemen koní. Melanomy jsou nádory melanocytů, což jsou buňky, které produkují kožní pigment melanin. Specifické geny pro výskyt melanocytů jsou MPL17/gp 100 a TYRP 1/gp 75. Pravděpodobnou příčinou vzniku melanomů je porucha v metabolismu melaninu (ke kterému dochází u stárnoucích běloušů) projevující se jeho nahromaděním v určitých místech. Melanomy se objevují jako pevné uzlíky zřetelně ohraničené. Vyskytující se v podkoží hladké kůže pod ocasem v anální oblasti, oblasti perinea, vemena, předkožky, očních víček, ušních boltců, pysků a okolí (Fleury a další, 2000). Některé mohou metastázovat do vnitřních orgánů. Mají tendenci se tvořit uvnitř těla v blanitých obalech jater, sleziny, plic. Léčba je velmi komplikovaná. U některých melanomů je lepší si jich nevšimnout a nijak do nich nezasahovat (vyřezávat). Jedná se především o pomalu rostoucí, ničemu nevadící melanomy. Je však třeba dávat pozor aby se neporanily a neinfikovaly. Odstranění melanomů lze několika způsoby např. chirurgicky, ale není zajištěno odstranění všech nádorových buněk, dále chemoterapie nebo pomocí cimetidinu (Švehlová, 2007).

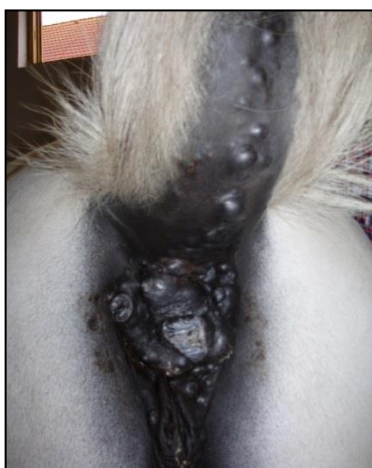
U běloušů jsou většinou nezhoubné, rostoucí pomalu a jsou spíše estetickou vadou. U jinak zbarvených koní, než běloušů jsou melanomy o něco agresivnější.

Kožní melanom se nejvíce vyskytuje u vybělujících běloušů a to ze 70-80%.

U běloušů bez ohledu na plemeno je výskyt kožních melanomů velmi vysoký. Starokladrubští bělouši byli vybráni jako model pro analýzu v souvislosti mezi mikrosatelity, geny polymorfních markerů a melanomů. Bílá barva je jednou ze základních barevných variací u starokladrubských koní, která je výsledkem postupného vybělování (šedivění) s přibývajícím věkem. Bělouši se rodí nejčastěji s tmavým pigmentem (tmavý hnědák nebo vraník), pokožka je stále stejně pigmentovaná ačkoli srst ztrácí s přibývajícím věkem pigment při procesu vybělování. Většinou mezi 6-8 rokem jejich srst vybělí. Výjimka, může být na hlavě či nohou popřípadě se může vytvořit znak zvaný vitiligo (depigmentace), který se objevuje v důsledku stárnutí. Klisny průměrného věku 16 let a starší, které byly vizuálně vyšetřeny, podle Seltenhammer a další, (2003), měly pozitivní nález na kožní melanom.

Ve francouzském chovu uvádí Fleury a další, (2000) 67% výskyt melanomu u koní starších 15 let.

Kožní melanom se obvykle vyskytuje u vybělujících koní mezi 5-6 rokem věku (Jeglum, 1999). Nicméně, vzácné případy o výskytu melanomu v počáteční fázi byly zpozorovány u koní mladších 3 let (Rodriguez a další, 1997). Jeglum (1999) uvádí, že melanom se objeví u některých jedinců až v dospělosti a to z 80%. Ve studii provedené u lipicánů, Seltenhammer a další, (2003) zjistili, kožní melanom u koní starších 15 let v 75 % případů. Rodriguez a další, (1997) uvádí 100% frekvenci výskytu melanomu u koní starší 10 let. Fintl (2001) dokumentovaly výskyt kožního melanomu u bílých koní různých plemen - welsh pony, anglický plnokrevník, highland pony a irský cob. Ve všech případech výskytu melanomu byli koně starší 8 let. Vztah mezi vybělováním a melanomem byl vysvětlen až v současnosti. Ale vliv dědičnosti na této nemoci byl prokázán jak u koní (Seltenhammer a další, 2003), tak i u jiných zvířat. Rieder a další, (2000) uvedl, že šedivění nelze považovat jako přímou příčinu vzniku kožního melanomu, ale údaje v literatuře naznačují souvislost mezi procesy vybělování a výskytu kožního melanomu (Sölkner a další, 2004).



Obrázek 2



Obrázek 3



Obrázek 4

5.2 Congenitary Stationary Night Blindness (CSNB)

CSNB neboli „vrozená neměnná noční slepota,“ je genetické onemocnění které způsobuje u koní snížené nebo nulové noční vidění. CSNB se vyskytuje u různých plemen koní, ale nejčastěji napadá jedince plemene appaloosa. Objevuje se už od narození a je geneticky podmíněno s nezhoršujícím se stavem. Diagnóza CSNB se stanovuje na základě vyšetření ERG (elektroretinografie)

Vlastně se jedná o sníženou funkci tyčinek v oku, které nám i ostatním zvířatům umožňují černobílé či mlhavé vidění při sníženém osvětlení. Proto noční slepota. Je třeba dodat, že přítomnost CSNB mohou v podmínkách se sníženou viditelností doprovázet některé klinické příznaky jako obava, zmatení a také zranění. Může se vyskytnout problém při výcviku a tréninku postižených koní. Postižení jedinci mohou také občas trpět abnormální rotací očí a ujížděním oka (Rebhun, 1984).

CSNB u koní plemene appaloosa je spojena s homozygotností leopard komplexu s alelou LP. Se zbarvením Leopard se setkáme například u miniaturních koní, noriků, mustangů nebo u amerického poníka. Pravděpodobnou příčinou CSNB a LP je gen TRPM1. Appaloosa i američtí miniaturní koně mající CSNB jsou ovlivněny alelou LP.

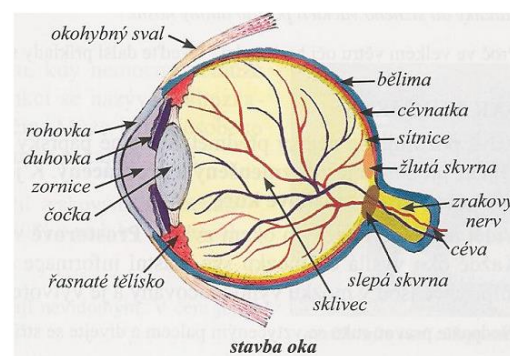
Dále bylo v poslední době prokázáno, že TRPM1 exprese souvisí s obsahem melaninu v kůži novorozenců, což může hrát roli v pigmentaci. TRPM1 je významný a odpovědný za normální funkci sítnice.

CSNB je též popsáno u plnokrevníka či paso fino, ale alela LP u těchto plemen přítomna není proto je u těchto plemen CSNB nejspíše způsobeno odlišným genetickým mechanismem podobným, který je vidět i u lidí, kdy za toto onemocnění jsou odpovědné mutace TRPM1 jako NYX, GRM6, SLC (Michaelide a další, 2003).

Je rovněž známo, že TYRP1 působí pouze na eumelaninové dráhy.



Obrázek 5



Obrázek 6

5.3 Overo Lethal White Foal Syndrome (OLWFS)

Jedná o syndrom úhynu bílých hříbat. Znamená to, že čerstvě narozené bílé hříbě umírá krátce po porodu díky mutaci genů, které získalo od svých rodičů.

Po porodu se může hříbě zdát naprosto v pořádku, ale komplikace se dostaví do 12-24 hodin od porodu. Normálně se napije, je zvědavé, kontaktní, ale potom se začnou projevovat známky koliky. U hříbat narozených s touto nemocí není řádně vyvinut gastrointestinální trakt. Výkaly neprojdou nevyvinutým tlustým stěvem.

Onemocnění se vyskytuje u jedinců s homozygotně dominantní sestavou na lokusu overo, spojením s mutací B-receptoru pro endothelin. Mutace v genech kódujících endothelin typu-B receptor (EDNRB) a jeho fyziologické molekuly endothelin 3 (EDN3) jsou známy u koní, které mají OLWFS a u lidí s Hirschsprungovou chorobou (Amiel a další, 1996). Byla zjištěna jediná aminokyselinová změna s první transmembránové doméně receptoru pro endothelin- B, která je spojen s OLWFS. Při vyhodnocování testů bylo zjištěno, že testování rodiče 10 náhodných potomků, u kterých se vyskytla OWLS jsou heterozygoti. Pravděpodobnost, že náhodná hříbata budou homozygoti, je $(1:4)^{10}$.

Rodinní příslušníci v homozygotním stavu mají pleiotropní vady jako jsou hypopigmentace, hluchota, dvojbarevnost duhovky, bílý pramen vlasů. Zatímco u heterozygotů se s těmito fenotypovými projevy nesetkáme, může se zde objevit aganglioza (chybějící ganglia (nervové uzlíky) v nervových vláknech).

Kromě toho, mutace byla identifikována v chemicky indukované nukleové alele endothelinu B receptoru u myší (Amiel a další, 1996). Zde se objevila neshoda dědičnosti OLWFS se zbarvením srsti typu Frame overo (Bowling, 1994). Jedna z možných příčin této nesrovnalosti může vycházet z toho, že koně jsou vedeny v evidenci jako overo a ta může mít více vzorů zbarvení, které jsou způsobeny různou mutací různých genů. Díky zjištění, že mutace je spojena s jedním vzorem zbarvení bude jednodušší onemocnění definovat. Všichni koně zbarvení vzorem Frame overo byli heterozygoti a spojení s OLWFS. Údaje podporují zjištěný model, že OLWFS je způsoben homozygoty s mutací EDNRB genu. Nebyl nalezen žádný jiný důkaz, že další jiný gen by byl odpovědný za vznik OLWFS (Rudolpha a další, 1992). Jeden překvapivý výsledek analýzy poukazuje na mutaci overo u american miniature horse. Tento kůň sice nemá, vzor zbarvení Frame overo, ale z historie je známé křížení s touto barvou nebo koňmi plemene quarter horse. Toto zjištění nám naznačuje, že mutace v EDNRB je ve skutečnosti velmi starý typ mutace, který probíhal ještě v hluboké minulosti.

OLWFS poskytuje nový zvířecí model pro Hirschsprungovu nemoc. A i když zde existuje mnoho podobností s lidským onemocněním, existují zde i výrazné rozdíly.



Obrázek 7



Obrázek 8



Obrázek 9

5.4 Multiple Congenital Ocular Anomalies (MCOA)

MCOA popisuje skupinu vývojových abnormalit duhovky, rohovky, čočky a řasnatého tělesa v přední části oka koně. Obecně u tohoto onemocnění platí, že není bolestivé, není progresivní a má genetický základ vycházející z genetické mutace. Postižené koně lze podle typu onemocnění rozdělit na koně s cystami a koně s MCOA fenotypem. Mutace způsobující tuto nemoc se nachází na definovaném chromozomovém intervalu, který obsahuje gen a mutaci spojenou s barvou srsti silver. MCOA je recesivní znak spojený se stříbrnou bohatě skvrnitou barvou srsti (Gilger, 2012).

Gen *Pmel17* je odpovědný za „stříbrné“ nebo „stříbrno tygrované“ zbarvení srsti koně (Brunberg a další, 2006). Mnoho majitelů zajímá pouze barva jejich koní, ale už nehledí na genetickou dědičnost nemoci spojenou s barvou vytoužených koní. U těchto koní majitelé chtějí stříbrnou barvu a také více jak 55% těchto koní jí opravdu má. Ve většině případů jsou to heterozygoti pro mutaci stříbrné barvy a též nositeli genu pro mírnější formy MCOA.

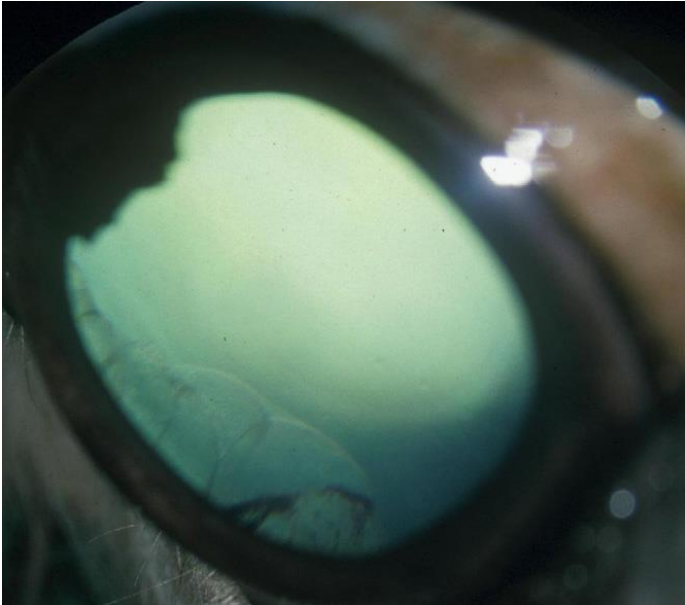
U heterozygotů se jedná o mírnější formu onemocnění, s ohledem na skutečnost, že získali jinou alelu od každého rodiče pro mutaci genu. Mají uveální (buněčné vrstvy oka, které obsahují cévy, duhovku, a řasnaté těleso) cysty. Onemocnění diagnostikujeme pečlivým vyšetřením oka.

U homozygotů se jedná o těžkou formu MCOA onemocnění. Zdělili stejnou alelu od obou rodičů pro mutaci genu. Tato těžší forma je spojena se stejnými klinickými příznaky jako u koní s cystami, ale navíc se objevuje řidnutí duhovky, špatný iridokorneální úhel (= postavení rohovky a duhovky vedle sebe), abnormality zornice, vrozené katarakty a přehnané zakřivení rohovky. U postiženého koně se nemusí objevovat všechny příznaky.

Mutace tohoto genu nelze podceňovat, před zařazením koně do chovného programu by měly probíhat genetické testy (Andersson a další, 2008).

Dědičná vrozená vada oka, byla poprvé popsána u stříbrné barvy rocky mountain koní (Grahm a další, 2008). Nicméně, vztah mezi těmito dvěma fenotypy (barva x oční abnormality) je nyní potvrzen i u islandských koní (Andersson a další, 2008) i dalších plemen koní jako například kentucky mountain jezdecký kůň (Komáromy a další, 2009) nebo amerických miniaturní kůň (Plummer a Ramsey, 2011).

Je důležité, aby veškeré oční abnormality byly vyšetřeny veterinárním lékařem a důkladně posouzeny. Gilger (2010) uvádí, že nezánettivá uveální onemocnění u koní jsou klinicky nezajímavá. Některá z nich mohou být docela neobvyklá, ale většina z nich může být považována pouze za kosmetické vady.



Obrázek 10



Obrázek 11



Obrázek 12

6 Závěr

Předložená bakalářská práce sleduje působení pleiotropie na zbarvení koní. Z tohoto důvodu uvádí základní informace o genetice, genech a jejich mutacích. Kromě toho také poukazuje na základní zbarvení srsti koní a jejich varianty.

V souvislosti s mutacemi genů základního zbarvení ukazuje vliv mutací na vznik různých onemocnění.

Práce obsahuje řadu názorů z vědeckých publikací, které naznačují vývoj znalostí v této oblasti.

Však řada majitelů koní nemá v této oblasti ani ty nejzákladnější informace a nedokáže si spojit vznik různých onemocnění u koní s pleiotropním působením genů a jejich mutacemi.

Pleiotropní působení považuji za zajímavou, ale složitou oblast genetiky a domnívám se, že genetika v tomto směru neřekla poslední slovo. Je škoda, že znalosti z této oblasti nejsou dostatečně publikovány v populární formě tak, aby byly dostupné široké veřejnosti.

Důkladná genetická vyšetření a další výzkum jistě povedou k dalším dosud neobjeveným znalostem v této problematice.

7 Seznam použité literatury

- Adrian, J. A. L. 2013. Equine Color Genetics and Deoxyribonucleic Acid Testing. *Veterinary Science & Technology*, Volume 4, Issue 2 *1000134:1-7.
- Amiel, J. 1996. Heterozygous endothelin receptor B (EDNRB) mutations in isolated Hirschsprung disease. *Human Molecular Genetics*, 355-357.
- Andersson, L. S., Juras, R., Ramsey, D.T., Eason-Butler, J., Ewart, S., Cothran, G. & Lindgren, G. 2008. Equine multiple congenital ocular anomalies maps to a 4.9 megabase interval on horse chromosome 6. *BMC Genetics* 9, 88.
- Bellone, R. R., Brooks, S.A., Sandmeyer, L., Murphy, B.A., Forsyth, G., Archer, S. & Grahn, B. 2008. Differential gene expression of TRPM1, the potential cause of congenital stationary night blindness and coat spotting patterns (LP) in the Appaloosa horse (*Equus caballus*). *Genetics* 179, 1861–70.
- Bellone, R. R., Forsyth, G., Leeb, T. 2010a. Fine-mapping and mutation analysis of TRPM1 a candidate gene for leopard complex (LP) spotting and congenital stationary night blindness (CSNB) in horses. *Briefings in Functional Genomics and Proteomics* 9, 193–207.
- Besmer, P., Manova, K., Duttlinger, R., Huang, E. J., Packer, A., Gyssler, C., Bachvarova, R. F. 1993. The kit-ligand (steel factor) and its receptor c-kit/W: pleiotropic roles in gametogenesis and melanogenesis.
- Bowling, A. T. 1994. Dominant inheritance of overo spotting in paint horses. *Journal of Heredity* 85, 222–4.
- Bowling, A. T. 1996. Medical genetics. *Horse Genetics*, pp. 105–6. CABI International, Wallingford, UK.
- Bowling, A. T. 2000. Genetics of colour variation. In: *Genetics of horse* (ed. Bowling A.T. and Ruvinsky A.). Wallingford. Oxon OX10 8DE UK. CABI Publishing.
- Briecker S. J., Penedo, C. M., Millon, L. V., Murray, J. D. 2003. Linkage of the dun coat color locus to microsatellites on horse chromosome 8. *Plant and Animal Genomes XI Conference*, San Diego, CA, USA: p. 640.
- Brunberg, E., Andersson, L., Cothran, G., Sandberg, K., Mikko, S. & Lindgren, G. 2006. A missense mutation in PMEL17 is associated with the silver coat color in the horse. *BMC Genetics* 7, 46.doi:10.1186/1471-2156-7-46.
- Castle, W. E. 1954. Coat color inheritance in horses and in other mammals. *Genetics*, 39.
- Cieslak, M., 2011. Coat colours and mitochondrial lineages of ancient horses to document domestication. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades „doctor rerum naturalium“, Berlin, 88.

- Cook, D., Brooks, S., Bellone, R. & Bailey, E. 2008. Missense mutation in exon 2 of SLC36A1 responsible for champagne dilution in horses. *PLoS Genetics* 4.
- Costin, G. E., Valencia, J. C., Vieira, W. D., Lamoreux, M. L. and Hearing, V. J. 2003. Tyrosinase processing and intracellular trafficking is disrupted in mouse primary melanocytes carrying the uw mutation: a model for oculocutaneous albinism (OCA) type 4. *J. Cell Sci.* 116, 3203-3212.
- Ezoe, K., Holmes, S. A., Ho, L., Bennett, C. P., Bologna, J. L., Brueton, L., Burn, J., Falabella, R., Gatto, E. M., Ishii, N., Moss, C., Pittelkow, M. R., Thompson, E., Ward, K. A. and Spritz, R. A. 1995. Novel mutations and deletions of the KIT (Steel Factor Receptor) gene in human piebaldism. *Am J Hum Genet* 56 (1),58–66.
- Fintland, C., Dixon, P., 2001. A review of five cases of parotid melanoma in horse. *Equine veterinary education* 17-24.
- Fleury, C., Berard, F., Balme, B., and Thomas, L., 2000. The study of cutaneous melanomas in Camargue-type gray-skinned horses (1): clinical-pathological characterization. *Pigment Cell Res* 13, 39-46.
- Geissler, E. N., Ryan, M. A. and Housman, D. E. 1988. The dominant-white spotting (W) locus of the mouse encodes the c-kit proto-oncogene. *Cell* 55, 185-192.
- Gilger, B. C., Deeg, C., 2011. *Equine recurrent uveitis. Equine Ophthalmology*. 2nd edn. Maryland Heights, MO: Elsevier, pp. 317–349.
- Gower, J., 2000. *Horse Colour Explained: A Breeder's Perspective*. The Crowood Press, Ramsbury – Marlborough, 144 s. ISBN 0-85199429-6.
- Grahn, B. H., Pinard, C., Archer, S., Bellone, R., Forsyth, G. & Sandmeyer, L. S. 2008. Congenital ocular anomalies in purebred and crossbred Rocky and Kentucky Mountain horses in Canada. *Canadian Veterinary Journal* 49, 675–81.
- Henner, J., Poncet, P., Guérin, G., Hagger, Ch., Stranzinger, G., Rieder, S. 2002. Genetic mapping of the (G)-locus, responsible for the coat color phenotype „progressive greying with age“ in horses(*Equus caballus*). *Mammalian Geonome* 13: 535-537.
- Hurst, C. C. 1906. "On the inheritance of coat colour in horses." *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, 388-394.
- Jeglum, K. A. 1999. Melanomas. In: *Current therapy in equine medicine*, 399-400.
- Jelínek, P., Koudela, K., Doskočil, J., Illek, J., Kotrbáček, V., Kovářů, F., Kroupová, V., Kučera, M., Kudláč, E., Trávníček, J., Valent, M., 2003. *Fyziologie hospodářských zvířat*. MZLU v Brně, Brno, 414 s. ISBN 80-7157-644-1.

- Kerje, S. 2004. The Dominant white, Dun and Smoky Color Variants in Chicken Are Associated With Insertion/Deletion Polymorphisms in the PMEL17Gene.
- Kijas, J. H. M., Wales, R., Törnsten, A., Chardon, P., Moller, M., and Andersson, L., 1998. Melanocortin Receptor 1 (MC1R) Mutations and Coat Color in Pigs.
- Klungland, H., and Våge D., 2003. "Pigmentary switches in domestic animal species." *Annals of the New York Academy of Sciences*, 331-338.
- Klungland, H., Vage, D. I., Gomez-Raya, L., Adalsteinsson, S., Lien, S., 1995. The role of melanocyte-stimulating hormone (MSH) receptor in bovine coat color determination. *Mammalian Genome*, 6: 636-639.
- Koike, C., Sanuki, R., Miyata, K., Koyasu, T., Miyoshi, T., 2007. The functional analysis of TRPM1 in retinal bipolar cells. *Neurosci. Res.* 58S: S41.
- Komaromy, A. M., Rowlan, J. S., 2009. Multiple congenital anomalies (MCOA) syndrome in two silver coat colored ponies. *Proceedings of the American College of Veterinary Ophthalmologists Annual Meeting, Chicago*, 6: 113.
- Kostelnik, B. 2000-2009. The Horse Colors Site.
- Li, Z., Sergouniotis, P.I., Michaelides, M., Mackay, D. S., Wright, G.A., Devery, S., Moore, A. T., Holder, G. E., Robson, A. G. & Webster, A. R., 2009. Recessive mutations of the gene TRPM1 abrogate ON biopolar cell function and cause complete congenital stationary night blindness in humans. *American Journal of Human Genetics* 85, 711–9.
- Ludwig, A., Pruvost, M., Reissmann, M., Benecke, N., Brockmann, G. A., Castanos, P., Cieslak, M., Lippold, S., Llorente, L., Malaspinas, A-S., Slatin, M., Hofreiter, M., 2009. Coat color variation at the beginning of horse domestication. *Science*, 324. 10.1126/science.1172750.
- Marklund, S., Miller, M. J., Sandberg, K., Anderson, L. 1996. A missense mutation in the gene for melanocyte-stimulating hormone receptor (MC1R) is associated with the chestnut coat color in horses. *Mammalian Genome* 7: 895-899.
- McCallion, A.S. & Chakravarti, A., 2001. EDNRB/EDN3 and Hirschsprung disease type II Pigment. *Cell Research* 14, 161–9.
- Mendel, G., 1965. *Experiments in plant hybridization*. Ed. J. H. Bennett. Oliver & Boyd.
- Michaelides, M., 2009. The cone dysfunction syndrome.
- Newton, A. L., Wilkie, J. M., He L., Jordan, S. A., Metallinos, D. L., Holmes, N. G., Jackson, I. J., Barsh, G. S., 2000. Melanocortin 1 receptor variation in the domestic dog. *Mammalian Genome*, 827-834.

- Pielberg, G. R., Golovko, A., Sundstrom, E., 2008. A cis-acting regulatory mutation causes premature hair graying and susceptibility to melanoma in the horse. *Nature Genetics* 40, 1004–9.
- Plummer, C. E. and Ramsey, D. T. 2011. A Survey of ocular abnormalities in Miniature Horses. *Veterinary Ophthalmology*, 14: 239–243.
- Puffenberger, E. G., Hosoda, K., Washington, S. S., Nakao, K., deWit D., Yanagisawa M. & Chakravart, A., 1994. A missense mutation of the endothelin-B receptor gene in multigenic Hirschsprung_s_disease. *Cell* 79, 1257–66.
- Rebhun, W. C., E. R. Loew, R. C. Riis and L. J. Laratta, 1984. Clinical manifestations of night blindness in the Appaloosa horse. *Comp. Contin. Edu. Pract. Vet.* 6: S103–S106.
- Rieder, S., Stricker, C., Joerg, H., Dummer, R. & Stranzinger, G. 2000. A comparative genetic approach for the investigation of ageing grey horse melanoma. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 117, 73–82.
- Rieder, S., 1999. *Angewandte, vergleichende Genetik am Beispiel des Melanoms beim Pferd.* Diss. ETH Zürich Nr. 13071, Schweiz.
- Rodriguez, M., Garcia-barona V., Pena L., Castano M., and Rodriguez A., 1997. Grey horse melanotic condition: A pigmentary disorder. *Journal of Equine Veterinary Science* 17, 677-681.
- Searle, A. G., 1968. *Comparative Genetics of Coat Colour in Mammals.* London: Logos Press.
- Seltenhammer, M. H., Simhofer, H., Scherzer, S., Zechner, R., Curik, I., Sölkner, J., Brandt, S. M., Jansen, B., Pehamberger, H. & Eisenmenger, E., 2003. Equine melanoma in a population of 296 grey Lipizzaner horses. *Equine Veterinary Journal* 35, 153–7.
- Schonthaler, Helia B., 2009. "Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106.50 : 21264-21269.
- Snustad, P. D., Simmons, M. J., 2009. *Genetika.* Masarykova Univerzita, Brno, 871 s. ISBN 978 – 80 – 210 – 4852 – 2.
- Sölkner, J., Seltenhammer, M., Curik, I. And Niebauer, G., 2004. Genetic relationships between seed of greying, melanoma and vitiligo prevalence in grey horses. 55th annual Meeting of EAAP, Sept. 5-8, 2004, Bled, Slovenia, Paper G5.3.
- Sponenberg, D. P., 2009. *Equine Color Genetics*, 3rd edn. Iowa State University Press, Ames, IA.
- Sponenberg, P., 1996. *Equine Color Genetics.* A Blackwell Publishing Company, Iowa State Press, USA. 215.

Sponenberg, D. P., Carr, G., Simak, R. and Schwink, K., 1990. The inheritance of the leopard complex of spotting patterns in horses. *J. Hered.* 81: 323–331.

Stachurska, A., 2007. "Performance in racehorses of various colours." *Livestock Science* 106.2 : 282-286.

Steingrimsón, E., Copeland, N. G. & Jenkin,s N. A. 2006. Mice coat color mutations: from fancy mice to functional genomics. *Developmental Dynamics* 235, 2401–11.

Sturm, R. A., 2003. Skin colour and skin cancer – MC1R, the genetic link. *Melanoma Research*, 12(5): 405-416.

Švehlová D., 2007. Melanom. *Jezdectví*5/2007, 78.

Valverde, P., Healy, E., Jackson, I. J., Rees, J. L., Thody, A.J., 1995. Variants of the melanocyte stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nature Genetics*, 11: 328-330.

8 Seznam použitých obrázků

1. Pielberg G.R., Golovko A., Sundstrom E. et al. (2008) A cis-acting regulatory mutation causes premature hair graying and susceptibility to melanoma in the horse. Nature Genetics
2. Fotografie: doc. Ing. Mgr. Ivan Majzlík, CSc., 2010
3. <http://www.horseforum.com/horse-colors-genetics/what-color-horse-110601>
4. <http://colorgenetics.info/vitiligo-0>
5. <http://genetykaumaszczeniakoni.blogspot.cz/2013/05/wrodzona-staa-nocna-slepota-u-appaloosa.html>
6. <http://www.uh.cz/zscirkevniftp/tridy/prirodopis/Zrak/Zrak.htm>
7. <http://www.vetnext.com/search.php?s=aandoening&id=73060378996%20462>
8. <http://pixshark.com/lethal-white-foal.htm>
9. <http://imgarcade.com/1/lethal-white-syndrome/>
10. <http://www.bonnieviewfarms.ca/mcoa.html>
11. <http://www.bonnieviewfarms.ca/mcoa.html>
12. http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=2653074_1471-2156-9-88-1&req=4