



Rhodesian ridgeback

– hundar med hårkam på ryggen

Text: Britt-Marie Lidesten

Nationellt resurscentrum för biologi och bioteknik



Foto överst: Henryk Kotowski in

Foto till vänster: Steffen Heinz (caronna) Wikimedia Commons

Hundar av rasen Rhodesian ridgeback har ofta en karaktäristisk strimma längs ryggraden där håren är vända mot huvudregionen, dvs. tvärt om mot övriga hår på ryggen. Rasen registrerades 1924 i Sydafrika, men hundar med hårkam har funnits i Afrika och Asien långt innan dess. Denna övning handlar om den genetiska bakgrunden till den karaktäristiska hårkammen.

Uppfödare av denna hundras strävar efter att få valpar med hårkam, men samtidigt riskerar man att de har en medfödd, allvarlig defekt, dermoid sinus. Defekten visar sig som en mer eller mindre tunn, ihålig hudsträng som bildas mellan huden och ryggraden under fosterutvecklingen. Den kan ibland synas som en öppning i huden någonstans längs med ryggraden. Förr eller senare brukar det uppstå infektioner i strängen som kräver operation och om hudsträngen når in till ryggraden kan operationen bli besvärlig. Hos människan finns en defekt, dermal sinus, som i stort överensstämmer med defekten dermoid sinus hos hundar.

Tabellen nedan visar resultatet av en undersökning av totalt 42 hundar av rasen Rhodesian ridgeback.

Genotyper	?	?	?	
<i>Rhodesian Ridgeback, fenotyper:</i>				Totalt antal hundar
Saknar hårkam och dermoid sinus	10	0	0	10
Har hårkam, saknar dermoid sinus	0	16	4	20
Har hårkam, har dermoid sinus	0	2	10	12

1. Vilket är mest sannolikt: att mutationen som ger hårkam är dominant eller recessiv? (Resultatet av undersökningen ovan visar att genotypen undantagsvis inte får genomslag i fenotypen.)

2. Om det dominant anlaget betecknas med R och det recessiva med r, föreslå beteckningar för de tre fenotyperna i tabellen ovan. Detta blir din hypotes för att förklara hur defekten nedärvs och kommer till uttryck.

Dataövning

Följ den generella instruktionen, och ladda provfilerna som ligger i mappen **prover - FGF3_FGF4_FGF19_ORAOV1**. Ladda följande filer från denna mapp (om du håller in kontroll på tangentbordet kan du markera flera filer samtidigt):

ej_ridge_01.fq.bam

ej_ridge_02.fq.bam

ridge_01.fq.bam

ridge_02.fq.bam

Det är ganska stora filer som ska läsas in, så det kan ta ett litet tag att rita upp allt på skärmen. Zooma heller inte ut mer än ett steg, då minnet kan ta slut om programmet försöker rita upp för mycket samtidigt.

Zooma in till det aktuella området genom att skriva in adressen **chr18:48,357,275-48,523,064** i sökfältet högst upp i programmet och tryck på **Go**.

3. Den karaktäristiska hårkammen beror på att det inträffat en förändring i DNA-sekvensen på ett visst ställe i en av kromosomerna. Vilken kromosom gäller det?

4. För att se hur mycket DNA som sekvenserats från de olika platserna längs referensgenomet så visar programmet en så kallad coverage graph. Ju högre nivå grafen har desto mer DNA har sekvenserats från just den platsen i genomet. Jämför höjden på grafen för den kartlagda sekvensen.

- Vilken förändring har inträffat?

- Hur stor är förändringen relativt sett?

5. Hundar av rasen Rhodesian ridgeback som har dermoid sinus är heterozygota för en SNP inom den region på 750 kb som associeras till defekten. Detta kan anses vara ett stöd för den antagna genetiska förändringen. Vad kan vara orsaken till att hundarna är heterozygota för denna SNP och inte homozygota? (De färgade strecken man ser här och var i coverage graphen är positioner där hunden vi har sekvenserat skiljer sig från referensgenomet.)

Uppfödning av Rhodesian ridgeback

6. Vilka regler gäller för uppfödning av Rhodesian ridgeback idag? För att få friska valpar borde man ändra reglerna. Föreslå hur reglerna för uppfödning bör ändras.

Jämför med människan

7. Förändring hos de sjuka hundarna påverkar fyra gener (FGF3, FGF4, FGF19, ORAOV1) inom regionen. Hur betydelsefulla är dessa gener? Det finns en defekt hos människan, dermal sinus, som i stort liknar dermoid sinus. Hur kan man ta reda på om defekten hos människa är kopplad till samma gener och region som hos hundar? Om dessa gener finns hos många djur kan man dra slutsatsen att de är viktiga.

- Gå in på www.ensembl.org, skriv in en av FGF-generna i sökrutan överst (t.ex. Search All species for FGF3).
- Välj första träffen: FGF3 (Human Gene)
- Välj länken överst Chromosome 11: 69,810,224-69,819,024 reverse strand.
- Klicka på länken Synteny till vänster. Figuren visar var olika delar av den mänskliga kromosomen (i mitten), återfinns hos musens kromosomer (till vänster och höger). FGF3-genen markeras med rött.
- På vilken kromosom hos människan finns denna gen?
- Kolla gärna på några fler djurarter genom att ändra art till höger.
- Kan du på samma sätt hitta FGF4, FGF19 hos människan?

Till läraren

Teknisk kommentar: Denna labb har de största datafilerna, för att ladda dem kan det ta 20-30 sekunder beroende på vilken dator man har. Det kan bli problem om datorn har mindre än 4gb ram-minne.

En del uppgifter i övningen kan väcka funderingar och vara utgångspunkt för diskussioner tillsammans i klassen. Kommentarer till elevuppgifterna:

1. Mutationen är dominant och predisponerar för den medfödda defekten dermoid sinus.

Man har inte funnit någon hund med dermoid sinus som saknar hårkam. Cirka 8-10 % av hundar med hårkam har dermoid sinus. Vid avel används varken hundar med dermoid sinus eller hundar utan hårkam.

2. Hundar som saknar hårkam är homozygota (r/r) för vildtypsallelen.

Hundar med hårkam, som ej har defekten dermoid sinus är antingen heterozygota (R/r) eller homozygota (R/R) för ridge-allelen, vanligen är de heterozygota för allelen.

Hundar med hårkam som är homozygota för ridge-allelen har i stor utsträckning defekten dermoid sinus. En mindre andel heterozygota (R/r) hundar har defekten dermoid sinus.

3. I övningen zoomar vi in på kromosom 18, regionen som ligger mellan baspar 48 169 672 och 48 708 798, en sträcka på 539 126 baspar.

4. Mutationen är en duplikation av 133 kb (sekvensen finns alltså i två kopior) som sträcker sig från position 51,398,518 till position 51,531,941 i CanFam2.0 genome assembly.

5. Ett belegg för att defekten orsakas av en duplikation är att alla hundar av rasen Rhodesian ridgeback med dermoid sinus är heterozygota för en SNP inom den region på 750 kb som associeras till defekten. Den förklaring som är mest sannolik är att denna SNP endast finns i den ena av de två kopiorna på DNA-sekvensen.

7. Varken hundar utan ridge eller hundar med dermoid sinus är tillåtna för avel av Rhodesian ridgeback-klubbar. Det innebär att heterozygot genotyp favoriseras – hundarna har ridge och har mycket sällan dermoid sinus. För att förhindra att valpar med dermoid sinus föds borde man tillåta avel med hundar som saknar ridge och undvika avel med hundar som har ridge.

8. Den sekvens vi studerat innehåller tre gener för fibroblast growth factor (FGF). Dessa FGF-gener spelar en avgörande roll under embryoutvecklingen, vilket indikerar att regleringen av en eller flera av de tre FGF-generna inte fungerar normalt under utvecklingen. Resultatet blir att dels den normala orienteringen av hårfolliklar ändras, dels att nervröret kanske inte sluts normalt.

FGF-generna finns på människans kromosom nr 11. De finns också hos andra djur, men på varierande kromosomer.

Kolla på den mänskliga kromosom 11, den sekvens där generna FGF3, FGF4, FGF19, ORAOV1 finns för att se om där finns en duplikation eller annan genetisk förändring.

Referens till övningen (och tabellen i elevhandledningen):

Duplication of FGF3, FGF4, FGF19 and ORAOV1 causes hair ridge and predisposition to dermoid sinus in Ridgeback dogs. Nicolette H C Salmon Hillbertz et al. VOLUME 39, NUMBER 11, NOVEMBER 2007 NATURE GENETICS