

Att du vill veta om **GENETIK**

Varför liknar den ena valpen sin mamma, den andra sin pappa och den tredje förfaller vara en sort för sig själv? Det handlar till stor del om genetik, läran om ärftlighet. Hur arvsanlag förs vidare mellan generationerna och under vilka förutsättningar de olika egenskaperna kommer till uttryck hos en individ är några av de frågor vi här ska titta närmare på i hopp om att bli något klokare inom ett område som ibland ter sig fullständigt gåtfullt!

ÅSA LINDHOLM

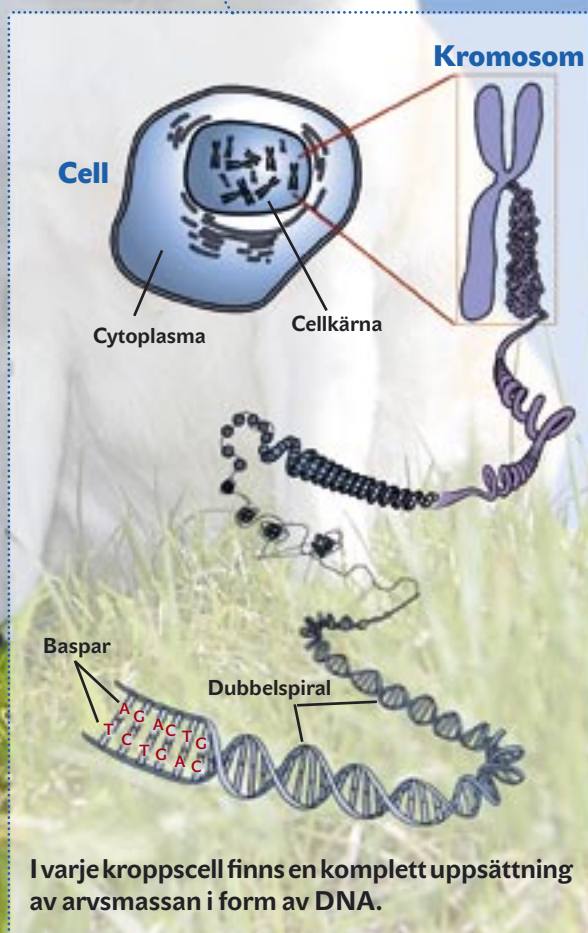
Genetik är ett ämne som fascinerar, förbryllar och kanske förskräcker. Det tenderar att vidga sig och vara oändligt. Ju mer du lär dig desto mer finns det i nästa rum att ta del av. Till råga på allt är forskningen intensiv och gamla sanningar punkteras hela tiden. Vill du hålla dig uppdaterad får du leta och läsa flitigt. Fundera t ex över vad du visste om DNA för fem år sedan. Idag är det vardagsmat för många hunduppfödare och molekylärbiologin utgör ett viktigt inslag inom många raser när nästa generation avelsdjur väljs ut. På grupper torde så snabbt som hunduppfödare ha tagit till sig och utan knot eller större ifrågasättande satt användandet av DNA-tester i system.

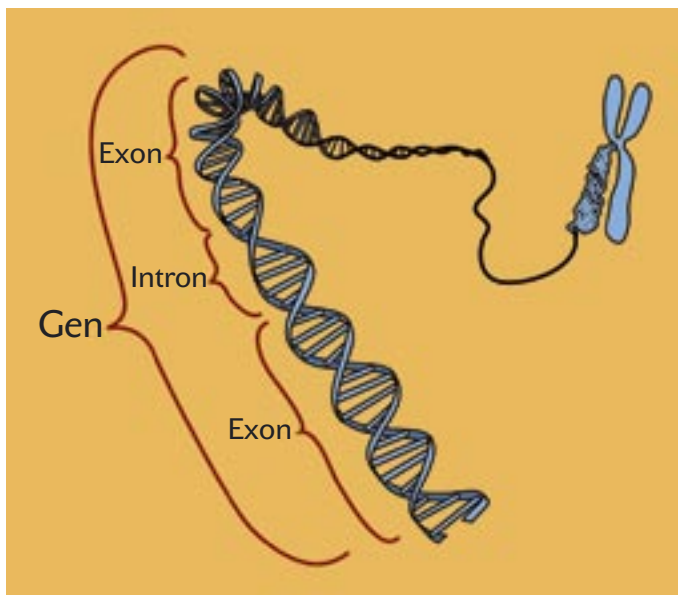
Är det då någon idé att lära sig hur nedärvning fungerar? Ja, grundprincipen och huvuddragen för ärftlighetens struktur är knappast ifrågasatta, den kunskapen är vedertagen sedan länge. Som hunduppfödare är det en fördel att känna till hur en egenskap förs vidare mellan generationer, vilka faktorer som styr arvet och vilka risker och särskilda hänsynstagen den medför att avla inom en sluten population. För att kunna delta i, eller förstå, en diskussion om t ex ärftliga sjukdomar inom hundraserna är det viktigt att ha grundläggande insikter i genetik.

Cellen

En lämplig utgångspunkt när vi första gången närmar oss genetiken kan vara cellen. Alla levande organismer är uppbyggda av celler. För att skapa en hund krävs biljoner av dessa små enheter. En genomsnittscell beräknas vara 0,02 millimeter i diameter och varje gram av vår kropp innehåller i medeltal en miljard celler. Cellerna har sina särskilda funktioner beroende på var i kroppen de hör hemma, men de härstammar allesammans från den befruktade äggcellen. Från denna urcell har de fått med sig sina arvsanlag, och oavsett om cellen har blivit en levercell eller en hjärncell så är arvsanlagen desamma.

En cell består av en avgränsning, en vägg, som kallas membran. Innanför det höljet finns cytoplasman där flera av cellens viktiga organeller





En gen är ett segment, en bit, av DNA-molekylen. Den består av spiralens trappsteg.

håller till. Det är t ex mitokondrier, cellens kraftverk, och ribosomer som har en huvudroll när nya proteiner (som styr det mesta i kroppen) ska tillverkas.

Inuti cellen finns en kärna och där, i tryggt förvar, finns hemligheten bakom Fidos randiga pälsfärg, Plutos stubbsvans och Pias mottaglighet för olika immunbristsjukdomar – arvsanlagen. Här hittar vi hela receptet för hur en hund ska göras i form av DNA, deoxiribonukleinsyra, som kemiskt består av sockergrupper, fosfatgrupper och kvävebaser. DNA-molekylen avbildas som en dubbelspiral med trappsteg. DNA-spiralen i en enda cell är i utdraget skick nästan två meter lång. Den är uppdelad i större bitar och varje sådan del av DNA-spiralen kallas kromosom. Kromosomerna är parvisa, det vill säga varje individ har två uppsättningar av kromosom 1, två av kromosom 2 o s v. Den ena kromosomen i ett par kommer från modern, den andra från fadern. En hund har sammanlagt 78 kromosomer, med andra ord 39 par. Det betyder att alla egenskaper styrs av minst två gener, en från – just det – modern och en från fadern. Hur dessa agerar inbördes ska vi reda ut när vi talar om dominanta och recessiva genvarianter.

Kromosomer och gener

Antalet kromosomer som DNA-molekylen, d v s arvsanlagen, är uppdelad på varierar från art till art. En människa har 46 kromosomer, en get 60, en katt 38 osv. Det varierande antalet kromosomer är en anledning till att olika arter inte kan få avkomma med varandra, eller att i de fall det ändå blir ett resultat, denna inte är fruktsam. Men stopp nu, en hund har ju 78 kromosomer, och det har minsann en höna också. Varför går det då inte att göra en tax med fjädrar eller en leghorn med svans och komplett saxbett? Det beror på att de DNA-avsnitt som respektive kromosom bär inte är desamma för höns- och hundkromosomerna och att vissa anlag som finns hos den ena arten helt enkelt inte existerar hos den andra. Misspassningen och olikheterna är för stora, oavsett det faktum att kromosomernas antal matchar. Ändå är det fascinerande att se hur stor del av den genetiska informationen som är gemensam mellan vitt skilda arter. För i princip samtliga gener hos hunden återfinns en motsvarighet i det mänskliga genomet ("genom" är den totala genmängden).

Okey, då vet vi det. DNA-molekylen är uppdelad och upplindad på kromosomerna (vid celledel-

ningen, i annat fall ligger de mer oordnat). En gen är i sin tur ett avgränsat avsnitt av DNA-molekylen och det finns många gener på varje kromosom. En specifik gen återfinns alltid på samma plats på samma kromosompar hos alla individer av en bestämd art. Det är detta faktum som möjliggör DNA-tester. Ofta liknas den samlade DNA-molekylen vid en kokbok, varje kromosom är ett kapitel och en gen är ett recept för en specifik egenskap. Vissa gener utgör långa delar av DNA-molekylen, andra är korta. På både kromosomerna från mamma och de från pappa finns dock samma gen på samma ställe på samma kromosom. Det har visat sig att det inte är särskilt stor skillnad i antalet gener mellan olika arter. Vid kartläggningen av hundens genom uppskattades att den har ca 19 300 gener. Vi människor är troligen utrustade med runt 22 000 st.

En gen är alltså ett segment, en bit, av DNA-molekylen. Den består av spiralens trappsteg, som är kemiska bindningar mellan fyra ämnen, s k kvävebaser. Dessa är adenin, tymin, guanin och cytosin, A, T, G och C och det är det magra alfabet genrecepten är skrivna med. Basparen, och A parar alltid ihop med T och C med G, utgör koden för en viss aminosyra. Genreceptet styr att rätt aminosyror bildas (varje triplett av baspar kodar för en aminosyra) och att dessa sammanfogas i en bestämd ordning för att just ett specifikt protein ska bildas. Ärftliga egenskaper, exteriöra såväl som mentala, styrs av genernas recept för proteintillverkning. Ett flertal av dem styrs av en mängd gener i samverkan, medan andra bestäms av en eller ett fåtal. Proteiner kan vara enzymer (biologiska katalysatorer), hormoner, antikroppar, näringsämnen, kroppsvävnader m m. De kan t ex stänga av tillväxten vid en särskild punkt och på så vis ge mopsen en kortare nos än collien, och de kan öka produktionen av ett visst hormon och bidra till att de flesta rottweilrar vanligtvis vaktar mer än retrievar.

Proteintillverkningen sker ge-

nom en komplicerad kemisk process. Grovt förenklad kan man säga att det skapas en kopia av genens recept som transporteras ut ur cellkärnan till ribosomerna som är cellens proteinfabriker.

Hur gener förs vidare

Tillbaka till kromosomerna. Av hundens 78 kromosomer är det två som skiljer sig markant från de övriga. Det är de båda könskromosomerna som kan vara av två slag, en s k X-kromosom eller en Y-kromosom. Om en individ har en av vart slag blir den ett handjur, om den har två X-kromosomer blir det en hona (men hos fåglar är det tvärtom!). Också X- och Y-kromosomen bär på arvsanlag, men på lilla Y ryms det inte så många som på den betydligt större X-kromosomen.

En kroppscell förökar sig genom att bilda en kopia av sig själv och sedan dela sig. Slutprodukten, den nya cellen, blir en identisk med ursprunget. Den här formen av celledelning kallas mitos.

Annorlunda förhåller det sig med könscellerna, ägget och spermien. Det är via dessa som arvsanlagen förs vidare till nästa generation. Vi vet ju att när en ny individ blir till sker det genom en sammansmältning av en äggcell och en spermie. För att den nya cellen som föreningen ger upphov till, och som är starten på det nya livet, ska innehålla det för arten rätta antalet kromosomer är det nödvändigt att spermien och ägget bara innehåller en enkel uppsättning var av kromosomerna, d v s för hundens del 39 st.

När en köns cell bildas sker det därför genom en process som skiljer sig från mitosen och som kallas meios. Vid tillkomsten av en köns cell är slutprodukten antingen fyra spermier eller ett enstaka ägg (tre "överflödsägg" tillbakabildas). Dessa celler har bara halva innehållet av genetiskt material. Tidigt i meiosen, som börjar med kopiering precis som mitosen men sedan genomgår två delningsprocedurer, sker något som kallas för överkorsningar. Det innebär att kromosomerna

inte nedärvs som hela enheter. Istället byter en kromosom från den ena föräldern ut och blandar delar av sitt material med motsvarande kromosom från den andra föräldern (man säger att dessa båda kromosomer är homologa, de bär samma gener). Det är vanligare att gener som ligger en bit ifrån varandra skiljs vid överkorsningarna än att de som ligger tätt ihop separeras. Det kan vara en anledning till att man som uppfödare kan uppleva att t ex med en specifik pälsfärg kommer också en särskild huvudtyp etc. Överkorsningarna ger upphov till helt nya, slumpvisa, kombinationer av anlag på den nya kromosomen och överkorsningar är en viktig källa till den genetiska variation som alla arter är beroende av för en hållbar utveckling. Fenomenet är med andra ord en av poängerna med sexuell fortplantning.

En individ har ärvt halva mängden arvsanlag från sin moder och halva från sin fader. Tack vare överkorsningarna representerar individen dock en helt unik kombination av gener. Chansen att någon annan (förutom en enäggstvilling) kommer att bära exakt samma mix av gener anses obefintlig. Genomsnittligt räknar man med att helsyskon är släkt till 50 %, d v s statistiskt är hälften av den genetiska information de ärvt av sina föräldrar densamma.

Det kan inte tillkomma främmande arvsanlag utifrån, varken sjukdomsgener eller gener för önskvärda egenskaper. Allt genetisk information hos en avkomma finns hos någon av föräldrarna, förutom i det fall det uppstår "tryckfel" vid kopieringen av genetisk information, s k mutationer.

Mutationer

Leder ordet mutation till tanken på hiskliga avarter av människor och djur, förvrängda till utseendet, skoningslösa och omöjliga att besegra? Att mutationer skulle få så drastiska konsekvenser hör nog till fantasin, men de kan ställa till med en hel del. Ibland uppstår mutationer spontant, andra gånger



MENDEL – genetikens fader

Österrikaren Johann Gregor Mendel var den som knäckte gåtan om hur arvsanlag förs vidare genom generationerna. Han var född 1822, utbildade sig först till trädgårdsmästare, läste sedermera filosofi och blev i 20-årsåldern munk. I klosterträdgården fick han möjlighet att

studera den stora variationen hos olika växter och han genomförde experiment med stor vetenskaplig noggrannhet under många år. Hans slutsatser sammanfattades i en artikel som inte kom att uppmärksammas förrän långt efter hans död. Mendel formulerade två lagar om ärftlighet:

* Anlagsvarianter (alleler) separerar vid ägg- och spermiebildningen och paras åter ihop vid befruktningsoögonblicket.

* Anlagsvarianterna ärvs oberoende av varandra och kombineras slumpvis vid nedärvning.

är de ett resultat av yttre påverkan, t ex strålning. En mutation är en förändring i DNA-molekylen som påverkar utformningen av genen, d v s receptet för proteintillverkningen, och sker den i en könscell kan den föras vidare till avkomman och kommande generationer. Sker mutationen istället i en kroppscell kan den ge upphov till exempelvis cancer hos individen.

De flesta mutationer är till nackdel för den som drabbas, men det kan också uppstå mutationer som ger potential till utveckling, t ex bättre anpassning till nya miljöförhållanden. De är också en betydelsefull källa till den så viktiga genetiska variationen.

Många sjukdomar som hundar drabbas av har sitt ursprung i mutationer (t ex CLAD hos röd irländsk setter eller ögonsjukdomen PRA som finns hos flera hundraser), men också flera olika pälsfärger är ursprungligen resul-

tatet av felläsningar av proteinreceptet som förts vidare genom generationerna.

Gener, loci, alleler

Nu ska vi ta itu med ett antal begrepp som ofta används när man pratar genetik. Generna har vi redan bekantat oss med en smula. En gen är som vi sett ett segment av DNA-molekylen och dess omfång avgränsas av en särskild startsignal (en triplett av baspar) och avslutas med en stoppsignal (en stopptriplett). Återgår man till liknelsen med kokboken så består genen av exoner som är själva receptet, men den har också flera sidor med helt tomma rader, s k introner. De här blanka slingorna av DNA kallas också skräp-DNA eftersom de är helt tomma på information och man har ännu inte lyckats förstå vad de fyller för funktion, om ens någon. Skräp-DNA finns såväl mellan generna som mitt inne i dem.

För att förstå begreppet locus och allel byter vi liknelse. Låt oss säga att varje kromosom är en stad där en bestämd del av DNA-molekylen bor. Ett locus (plural: loci) är adressen för en specifik gen, och genen är byggnaden (t ex ett bostadshus, en simhall, en fabrik) som står där. Byggnaden på en bestämd adress kan dock se ut på olika sätt, trots att den är beställd från en och samma tillverkare och fyller samma funktion (t ex att bo i). Ibland kan den ha torn, extrafönster eller balkong, alltsammans faktorer som ger olika utseende. Detsamma gäller en gen. De olika varianterna som en gen kan ha kallas alleler. Vissa gener förekommer bara i två varianter, andra har flera (s k multipla alleler). Eftersom varje individ har två homologa kromosomer som båda bär samma gen har en enskild individ alltid två alleler för varje gen och därför beskrivs egenskaper som nedärvs via en



Ett recessivt anlag måste bäras av båda föräldradyren för att komma till uttryck hos avkomman. Om dessa fyra flatcoated retrievrar var kullsyskon och avkomma till en svart mor och en svart far skulle båda föräldradyren ha gerna Bb. Svart alltså, men bärare av anlaget för brunt.

enskild gen, som t ex många pälsfärger, med två bokstäver. Allelerna, och följaktligen den bokstav som representerar dem, är antingen likadana eller olika. Är allelerna i ett locus olika påverkar de visserligen samma egenskap men de kan ha olika verkan. Vanligen pratar man om gener trots att man syftar på allelvarianter.

Dominanta och recessiva alleler

De båda varianterna av genen, de båda allelerna, påverkar ibland varandra så att den enas egenskaper inte syns. Vi kan titta på den gen som styr svart respektive brun färg hos hund. Den allel i paret som kommer till uttryck även om den bara finns i enkel uppsättning kallar vi dominant - finns den så syns/märks den - och betecknar den med stor bokstav, "B". Oavsett om en hund har ett eller två stora "B" blir den svart (såvida inte den möjligheten ointetgöras av en annan färggen, men det lämnar vi därhän just nu). Den allel vars förekomst inte ger något synligt resultat om den bara finns i enkel uppsättning kallas recessiv och skrivs med liten bokstav, t ex "b". För att hunden ska bli brun fordras att den har två likadana "b"-allelerna, d v s att den är homozygot för den recessiva allelen. Vet vi att en

individ bär både den dominanta och den recessiva genen för den här egenskapen skriver vi "Bb". Genotypen hos en svart hund där vi inte känner till föräldradyren (eller avkomma som har avslöjat genotypen) kan ibland skrivas "B-" p g a att den andra allelen i genparet inte kommer till uttryck och vi därför inte kan se om den är "B" eller "b".

Dominansen mellan allelerna är inte alltid total och det händer att de påverkar varandra. Det förekommer också att gener i olika loci inverkar på varandra (s k epistasi). Så medför till exempel den recessiva allelen "e" i dubbel uppsättning att individen ifråga inte kan producera svart pigment, oaktat att detta faktiskt möjliggörs av en gen på en locusadress på helt annat håll.

När en könscell bildas är det slumpen som styr vilken av de båda genvarianterna som ett föräldradyr har i ett locus som kommer att hamna i äggcellen eller spermien och på så vis föras vidare till avkomman. Två syskon kan bli helt obesläktade i flera loci och kan därför bli mycket olika. En individ ärver precis lika mycket från sin mor som från sin far. Sedan kan det ju vara så att ett av föräldradyren har fler domi-

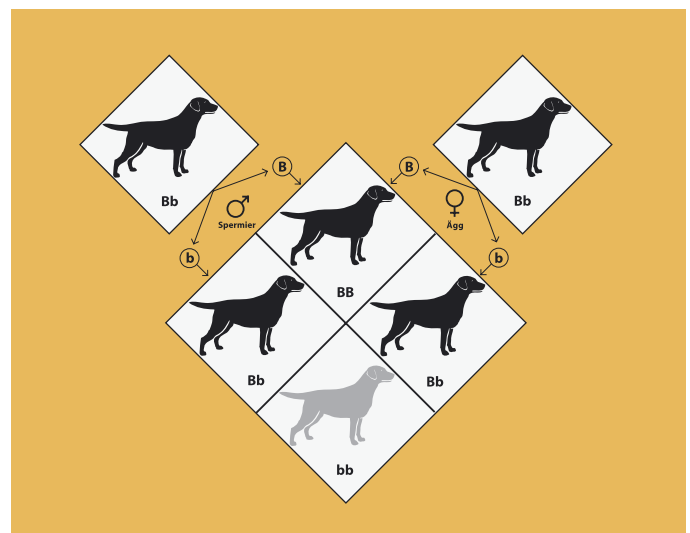
nanta alleler vilket gör att fler av just denna förälders egenskaper kommer till uttryck.

Nedärvningsmodeller

Egenskaper nedärvs på olika sätt, man brukar prata om olika nedärvningsmodeller. Processen för hur det genetiska materialet förs vidare till den nya individen via könscellernas sammansmältning är densamma, men vi kan börja med att dela in nedärvingen av arvsanlagen i tre kategorier:

* Autosomal (d v s icke-könsbunden nedärving, med andra ord finns arvsanlaget ifråga på vilken som helst av kromosomerna, utom könskromosomerna. De övriga kromosomerna kallas autosomer). Den här formen av nedärving har tre varianter: enkel recessiv (egenskapen orsakas av en recessiv allel och kommer bara till uttryck om individen har den i dubbel uppsättning, om individen är homozygot för egenskapen), enkel dominant (egenskapen kommer till uttryck via en dominant allel), polygen arvsgång (flera gener tillsammans formar individens karaktär ifråga om egenskapen).

* Könsbunden nedärving. Genen finns på X- eller Y-kromosomen. Blödarsjuka är en sådan egenskap. Det defekta anlaget finns på X-kromosomen och de handjur som får den felaktiga genen blir sjuka eftersom deras Y-kromosom inte har en allel som kan kompensera för den defekta allelen. Ett hondjur har två X-kromosomer och har den ena av dem en normal allel producerar hon den blodkoaguleringsfaktor som förhindrar sjukdomen. Tiken måste således ha två defekta gener för att bli sjuk. En frisk hanhund kan heller inte vara anlagsbärare eftersom genen på hans X-kromosom måste vara ok, annars hade han blivit sjuk.



Hur en recessiv allel klyver ut ser vi i det här schemat.

* Cytoplasmiskt arv. Kallas ofta också mitokondriell nedärvning. Mitokondrierna innehåller små mängder DNA. Detta mitokondrie-DNA (mtDNA) nedärvs i sin helhet från modern. Cytoplasmiskt arv innebär alltså en maternell nedärvning. Forskare som studerar hundens ursprung och ålder använder sig av detta mt-DNA. Man har också misstänkar om att vissa sjukdomar hos hundar nedärvs på detta sätt.

Enkel recessiv nedärvning

Recessiva anlag kan ge uppfödare rejäla överraskningar. Det kan vara spännande sådana, som t ex en pälsfärg man inte hade en aning om att ens avelsdjur bar anlaget för. Men recessiva alleler ger också upphov till mindre önskvärda egenskaper. Främst tänker man då på defektanlag som dubblerats hos en individ och därför ger upphov till sjukdom. Att en defekt nedärvs enkelt recessiv betyder att det är en enstaka recessiv allel som styr egenskapen och att den bara kommer till uttryck om individen har den i dubbel uppsättning, d v s är homozygot. Ett allel som är recessiv kan föras vidare genom många generationer hundar utan att visa sig. Först när en parning görs där också den andra individen bär samma allel kan den få genomslag och synas hos avkomman. Vi kan ta ögonsjukdomen PRA som exempel. Den hund som blir sjuk har två uppsättningar

av den defekta genvarianten. Alla avkommor till denna hund blir anlagsbärare, men är det andra föräldradjuret fritt från defektallelen kommer valparna inte att bli sjuka. Däremot nedärver de i sin tur den defekta allelen till i genomsnitt hälften av sina avkommor och på så vis kan den spridas vida i en population även om det alltså inte produceras sjuka hundar förrän hundar med samma felaktiga allel paras med varandra. Hur en recessiv allel klyver ut ser vi i schemat här intill. Vid de molekylärgenetiska tester som erbjuds avseende vissa defekter (som prcd-PRA hos en handfull raser) eller egenskaper (t ex några färg-alleler) kan man avslöja de hundar som bär den recessiva allelen i enkel uppsättning. Inom flatcoated retrieverpopulationen finns t ex det recessiva gulröda anlaget "e". Valpar som ärver det från både mor och far blir gula, en färg som inte är önskvärd. Genom en DNA-test kan man undvika att kombinera två e-bärande föräldradjur och på så vis slippa felfärgad avkomma.

Enkel dominant nedärvning

Sjukdomar som har sin förklaring i en dominant allel är i regel lätta att komma till rätta med. Om en hund över huvud taget bär den sjukdomsgenererande allelen blir den sjuk och då utesluts den ur vidare avel. Dominant nedärvda sjukdomar är av den anledningen

ovanliga inom hundpopulationerna. Hos människor däremot är det tvärtom. Enkelt nedärvda egenskaper, oavsett om de styrs av en dominant eller recessiv allel, kallas kvalitativa egenskaper.

Polygen nedärvning

När vi pratar om polygen nedärvning avser vi egenskaper som styrs av många gener i samverkan. Till skillnad från de egenskaper som styrs av enstaka gener kan de polygena egenskaperna inte klart kategoriseras i två kategorier – finns eller finns inte. Istället exponerar de sig i olika kvantitet där gränserna mellan "lite", "lite mer", "ganska mycket", "lagom mycket", "mer ändå" osv är flytande. En sådan egenskap är t ex höftledens utformning. Inom många raser förekommer den ärftliga defekten höftledsdysplasi och röntgen av höftlederna är obligatorisk för avelsdjur. För att skapa möjlighet att använda oss av röntgenresultatet som en relevant måttstock på höftledernas normalitet - måste vi dela in denna egenskap i klasser. Andra s k kvantitativa egenskaper är mankhöjd, fruktsamhet, mentalitet (utom vissa specifika rädsor som man tror styrs av enstaka gener), m m. Kvantitativa egenskaper påverkas i högre grad än de kvalitativa av miljöfaktorer t ex ålder, utfodring etc.

Fenotyp/genotyp

I "Avelsboken – om strukturer och möjligheter i hundaveln" definierar författaren Lennart Swenson begreppet fenotyp som "Det sammanlagda resultatet av arv och miljö, det vill säga djurets faktiska utseende (företeelsetyp)." Fenotypen är alltså det vi ser hos hunden. Att den eventuellt är bärare av recessiva anlag syns inte. Vi kan därför i regel inte utseendemässigt skilja en hund som är homozygot (har likadana alleler i ett locus) från en som är heterozygot (genvarianterna i locuset är olika). Begreppet genotyp används för att beskriva de faktiska arvsanlagen. Även om de inte kommer till uttryck i form av en egenskap kan vi ha kännedom om att hunden ifråga besitter ett visst anlag tack vare föräldradjur eller avkomma där anlaget visat sig.

I nästa nummer av Hundsport Special kommer vi att titta närmare på inavel och avel i små, slutna populationer.

Källor:

Swenson, L. (2004). Avelsboken – om strukturer och möjligheter i hundaveln. Stockholm: Bokförlaget Sellin.

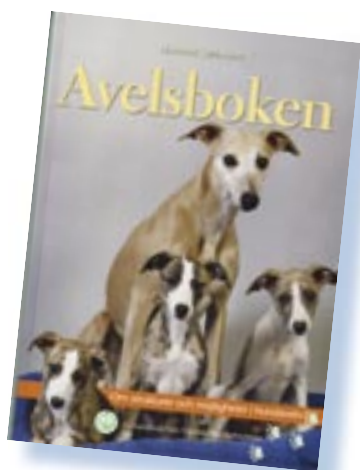
Björnhag, G., Jonsson, E., Lindgren, E. & Malmfors, B. (1989). Husdjur – ursprung, biologi och avel. Stockholm: LTs förlag.

Elektroniska källor:

www.wikipedia.org
www.forskning.se/Infact/nya-biologin

Personlig information:

Agronom Sofia Malm, Institutionen för Husdjursgenetik, Sveriges lantbruksuniversitet, Uppsala.
Agronom och avelskonsulent Helena Rosenberg, Svenska Kennelklubbens kansli, Stockholm.



I "Avelsboken – om strukturer och möjligheter i hundaveln" förklarar författaren Lennart Swenson olika begrepp inom genetiken.

Boken kostar 260,- för SKK-medlemmar och kan beställas hos Svenska Kennelklubbens informationsavdelning
Telefon 08-795 30 30
E-post info@skk.se

eller på webbplatsen
www.skk.se