

Nasljeđivanje sive boje dlake, melanoma i vitiliga kod konja

Ino Čurik

Zavod za opće stočarstvo, Agronomski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Svetošimunska 25, Zagreb, Hrvatska (icurik@agr.hr)

Sažetak

U ovom radu prikazan je pregled istraživanja boje dlake kod konja, sa naglaskom na sivu boju dlake i to iz kuta, kako kvalitativne genetike tj. otkrića mutacije *Grey* lokusa, tako i kvantitativne genetike tj. definicije intenziteta sive boje (progresivnog sijedenja) te procjene njezinih komponenta nasljednosti. Pored navedenog, prikazan je pregled istraživanja kvantitativnog nasljeđivanja melanoma i vitiliga te njihove povezanosti sa mutacijom *Grey* lokusa i intenzitetom sive boje. Dosadašnja istraživanja pokazala su veliki utjecaj mutacije *Grey* lokusa u nasljednoj varijabilnosti intenziteta sive boje, melanoma i vitiliga, ali i znatne poligenetske komponente koje bi trebalo dalje istražiti.

Ključne riječi: konji, nasljeđivanje, siva boja dlake, melanom, vitiligo

Uvod

Boja dlake u prirodi uvelike utječe na preživljavanje pojedine jedinke i to kao prikrivanje, tolerantnost na patogene, odabir partnera, itd..., a kod divljih životinja ona je uglavnom uniformna tj. jednoboja (Gilbert, 2006). Velika varijabilnost boje dlake kod domaćih životinja posljedica je pripitomljavanja i među prvim je svojstvima na koje je čovjek selekcionirao životinje (Bruford i sur. 2003; Andersson i Georges, 2004). Molekularna analiza gena koji su odgovorni za nasljeđivanje boje, na arheološkim uzorcima (od pleistocena i kasnije) kostiju konja, potvrdila je ovu hipotezu (Ludwig i sur., 2009). Tako je varijabilnost boje dlake starijih uzoraka bila manja nego kod uzoraka iz mlađeg vremenskog razdoblja. Osnovne boje dlake jednostavno je definirati. U velikoj većini njihovo se nasljeđivanje odvija po principima Mendelove genetike. Nasljeđivanje boje dlake kod sisavaca zato je bilo među prvim svojstvima koja su istraživana. Isto tako je i boja dlake kod konja, kao životinje koja je socijalno i ekonomski možda i najviše povezana sa ljudima, bilo među prvim istraživanim svojstvima u genetici (Pearson, 1901, Harper, 1905; Sturtevant, 1910, 1912; Wilson, 1910). Dakle, povijest istraživanja koja se odnose na boju dlake kod konja duža je od 100 godina. U tom periodu miš je bio model životinja koja se najviše istraživala i najveći broj spoznaja o nasljeđivanju boje dolazi iz tih istraživanja (Searle 1968). Više od 100 godina istraživanja boje dlake kod konja imala su kontinuitet (Gremmel, 1939; Castle, 1948; Castle i King, 1951, Adelsteinsson, 1974; Van Vleck i Davitt, 1977; Sponenberg, 1982; Bowling, 1994; Marklund i sur., 1996, 1999; Rieder i sur., 2001, 2008; Pielberg i sur. 2008). Postoji oko 127 gena koje možemo povezati sa fenotipom za boju dlake, a djelovanje velikog broja ovih gena potvrđeno je i kod većine sisavaca, a tako i konja (Bennett i Lamoreux, 2003). Dok je za oko 50% gena poznata molekularna osnova, za drugih 50% gena genetska osnova nije u potpunosti definirana.

Boju dlake definirana je strukturom i količinom melanina, pigmenta koji se nalazi u dlaci, ali i koži. Melanin nastaje u melanocitima, specijaliziranim stanicama u kojima se odvija melanogeneza (proces pigmentiranja), a nalazi se u staničnim organelama pod nazivom melanosomi. Kao posljedica melaogeneze u melanosomima mogu nastati po strukturi dvije različite vrste melanina eumelanin i feumelanin. Eumelanin nema sumpor i tamnosmeđe je do crne boje. Po kemijskom sastavu eumelanin je netopiv polimer indol-kvinona velike molekularne mase, a njegov izomer je dopakvinon. Feumelanin je bogat sumporom i crvene je do žute boje. Topiv je u kiselom otapalu i lagano je fluorescentan pod UV zrakama duljine 366 nm, dok je njegov izomer 5-S-cistinil-dopa. Na kvantitativno

stvaranje pigmenta melanina utječu unutrašnji (hipofiza, štitna žlijezda, spolne žlijezde i živčani sustav) i vanjski čimbenici (UV zračenje).

Geni koji djeluju na nasljeđivanja boje dlake mogu se svrstati u dvije grupe: a) oni koji imaju utjecaj na sintezu pigmenta i b) oni koji djeluju na stanice koje proizvode pigment tj. na melanocite. Slijedi da na fenotip boje dlake utječe polimorfnost gena koji uzrokuju promjene u sintezi pigmenta i/ili melanocitima, te interakciji unutrašnjih i vanjskih čimbenika. Melanociti se razvijaju iz stanica neuralnog grebena, a geni koji djeluju na razvoj i distribuciju melanocita, također imaju utjecaj i na primordijalne germinativne stanice, hematopoetske stanice i neurone. Pored navedenog, enzimi i hormoni koji su povezani sa sintezom i regulacijom melanina, imaju ulogu i u drugim fiziološkim procesima. To je ujedno i objašnjenje zašto su geni koji sudjeluju u nasljeđivanju boje dlake često povezani i sa razvojnim nasljednim poremećajima (letalnost homozigota za bijelu boju dlake, Pulos i Hutt, 1969), bolestima (pojava melanoma kod sivih konja, Pielberg i sur., 2008; pojava urođenog stacionarnog noćnog sljepila, Bellone i sur., 2008), ali i temperamentu (Trut 1999; Dobney i Larson, 2006; Gilbert, 2006). U narodnu, premda znanstveno to nije utvrđeno, postoji mišljenje da su određene uzgojne osobine povezane s određenim bojama, npr. temperamentni alat, teški dorat, nježan sivač, itd...

Cilj ovog preglednog rada je prikazati dostignuća koja se odnose na nasljeđivanje sive boje dlake, melanoma i vitiliga iz kvalitativnog i kvantitativnog stajališta genetike, ali povezanosti nasljeđivanja sive boje s melanomom, vitiligom te određenim uzorcima koji se pojavljuju kod sivih konja.

Nasljeđivanje sijede boja dlake

Kvalitativno nasljeđivanje boje dlake - Kod velikog broja konja svega je nekoliko boja dlake (alat, dorat, vranac, sivač i dominantni bijelac) čiji je fenotip određen sa nekoliko gena i njihovim interakcijama sukladno principima Mendelove genetike. Boja dlake kod konja, sve do nedavno, promatrala se isključivo kao diskretne kategorije definirane kombinacijom boje „pokazatelja“ tj. određenih dijelova tijela (griva, rep, vršni – donji dijelovi nogu i rubovi ušiju) i cjelovite boje tijela. Tri su osnovne boje dlake; vranac, dorat i alat (Gremmel, 1939; Salisbury, 1941; Sponenberg, 1996). Vranac je konj koji je u potpunosti crne boje. Dorat je konj smeđe boje tijela i prisutnosti crne boje kod „pokazatelja“. Alat je konj crvenkaste boje bez prisutnosti crne boje dlake. Nasljeđivanje ove tri osnovne boje dlake određeno je djelovanjem dva gen lokusa, *Extension* (*E*) i *Agouti* (*A*), vidi Tablicu 1.

Extension lokus ima dva alela (*E* i *e*) koji su odgovorni za sintezu crnog ili smeđeg pigmenta (eumelanin) i žutog ili crvenog pigmenta (feomelanin). Alel *E* produljuje (povećava) količinu eumelanina i smanjuje količinu feomelanina, dok alel *e* djeluje suprotno tj. smanjuje količinu eumelanina i povećava količinu feomelanina.

Alel *E* dominantan je u odnosu na alel *e*. *Agouti* lokus ima dva alela (*A* i *a*), a njegovo djelovanje očituje se u kontroli relativne distribucije crnih i smeđih područja na konju. Alel *A* dominantan je u odnosu na alel *a* i to tako da ograničava pojavu crne boje dlake kod „pokazatelja“ što rezultira doratom bojom konja. Kada dominantan *Agouti* alel *A* nije prisutan (kod *Agouti* genotipa *aa*) nema ograničenja i konj je u potpunosti crne boje dlake tj. vranac.

Tablica 1. Interakcija *Extension* (*E*) i *Agouti* (*A*) gen lokusa kod osnovnih boja dlake

<i>Extension</i> genotip	<i>Agouti</i> genotip	Boja dlake (fenotip)
<i>EE</i> ili <i>Ee</i>	<i>AA</i> ili <i>Aa</i>	Dorat
<i>EE</i> ili <i>Ee</i>	<i>aa</i>	Vranac
<i>ee</i>	<i>AA, Aa, aa</i>	Alat

Za djelovanje *Agouti* lokusa potrebna je prisutnost alela *e Extension* lokusa. Zato, kada je genotip *Extension* lokusa *ee* prisutan, konj je alat tj. u potpunosti je crvenkaste boje dlake jer kod njega nije prisutan crni ili smeđi pigment tj. feomelanin. Vrsta nasljeđivanja kod koje homozigotni recesivni genotip jednog lokusa, u ovom slučaju *ee* genotip, u potpunosti spriječi ekspresiju drugog lokusa, ovdje genotipa *AA* ili *Aa* ili *aa*, naziva se recesivna epistaza. Na molekularnoj razini *Extension* lokus odnosi se na *MC1R* tj. melanokortin receptor 1, a kao alel *e* definiran je (Marklund i sur. 1996) kao mutacija jednog nukleotida (C901T) kojom se gubi funkcija. *Agouti* signalizirajući protein (*ASIP*) odnosi se na *Agouti* lokus kod kojeg alel *a* predstavlja mutaciju, delecija 11bp-a na eksonu 2, kojom se gubi funkcija (Rieder i sur., 2001).

Kod nekih pasmina veliki broj konja rađa se sa tamnom bojom dlake koja s vremenom (starenjem) postaje siva (sijeda). Nakon osme ili devete godine života ovi su konji sive boje. Dok dlaka postaje siva, koža ovih konja ostaje pigmentirana s iznimkom bijelih znakova i mjesta gdje se pojavljuje vitiligo. Za nasljeđivanje sive boje dlake koja se javlja sa starenjem odgovoran je *Grey* lokus. *Grey* lokus ima dva alela (*G* i *g*) od kojih je *G* dominantan. Prisutnost jednog *G* alela uzrokuje pojavu sive boje i to bez obzira na alele u *Extension* (*E*) i *Agouti* (*A*) gen lokusu. Zato postoji pravilo da heterozigot za *Grey* lokus (genotip *Gg*) ima barem jednog „NE“ sivog roditelja dok dominantni homozigot (genotip *GG*) mora imati oba siva roditelja i sve sive potomke. Molekularna osnova nasljeđivanja *Grey* lokusa dugo vremena nije bila poznata. U tri nezavisna istraživanja na različitim populacijama i pasminama (Henner i sur., 2002; Locke i sur., 2002; Swinburne i sur., 2002) kao i četvrtom istraživanju (Pielberg i sur., 2005) ustanovljeno je da se *Grey* lokus nalazi u određenoj regiji na 25. kromosomu (*ECA25q*) i to u blizini mikrosatelitnog lokusa *COR080*, no uzročnu mutaciju ili kandidat gen niti u jednom od ovih istraživanja nije bilo moguće odrediti. Tek nedavno, Pielberg i sur., 2008. otkrili su da je za pojavu sive boje odgovorna 4.6-kb duplikacija koja se nalazi na intronu 6 *STX17* lokusa (sintaksin-17) i koja čini *cis*-djelujuću regulacijsku mutaciju.

Laici pojavu sive boje dlake ponekad doživljavaju kao bijelu boju dlake. Kod nasljeđivanja bijele boje dlake kod konja, a što je rijetko, karakteristično je da se konji rađaju bijeli i da, kako u dlaci tako i koži, nemaju pigmente (djelomično ili potpuno). Gen lokus odgovoran za ovakvo nasljeđivanje naziva se *Dominant White* (*W*) i smatra se autosomnim dominantnim svojstvom koje je karakteristično po depigmentaciji dlake varijabilnog intenziteta, od polovično do potpuno depigmentirane. Na temelju molekularne analize dominantno bijelih i djelomično bijelih konja iz nekoliko populacija, Haase i sur., (2007) postavili su hipotezu da je *Dominant White* lokus određen sa heterogenim alelnim mutacijama u *KIT* gen lokusu i to „besmislenim mutacijama“ (nonsense mutation) ili „mutacijama krivog smisla“ (missense mutations). U daljnjim analizama na konja još nekim pasminama sa *Dominant White* fenotipom, Haase i sur., (2009) su pronašli još dvije „mutacije s pomakom okvira čitanja“ (frameshift mutacije), dvije „mutacije krivog smisla“ (missense mutacije) i tri „splice site mutacije“ u *KIT* gen lokusu. Navedene su mutacije imenovane od W1 do W11 (Haase i sur., 2009) i najvjerojatnije su različitog porijekla. Konji s ovim fenotipom imaju pigmentirane oči i po tome se razlikuju od albino jedinki. Kako još nije pronađen homozigot za neku od ovih mutacija vrlo je vjerojatno da je većina ovih mutacija letalna u homozigotnom obliku.

Kvantitativno nasljeđivanje intenziteta sive boje dlake - Nasljeđivanje sive boje sa starenjem istraživano je oko 100 godina (Harper, 1905; Sturtevant 1910) kao nasljeđivanje diskretne varijable tj. po principima Mendelove genetike. Definicija sive boje kao kategorije, nažalost, nije uzimala u obzir intenzitet sive boje kod određene starosti, koje se filozofski može promatrati i kao brzina kojom konji sijede. Curik i sur., (2002) uveli su pojam intenziteta sive boje. Pri kvantifikaciji sive boje koristili su L^* parametar (0,0

potpuno crno do 100,0 potpuno bijelo) prema standardiziranoj internacionalnoj proceduri (Commission Internationale de l'Eclairage $L^*a^*b^*$), a koja se koristi za identifikaciju boje u koordinatnom sustavu sa tri varijable. Samo mjerenje izvedeno je na četiri različita djela tijela (vrat, rame, trbuh i sapi) instrumentom MINOLTA Chromametar CR210. U navedenom „pilot“ istraživanju na uzorku od 351. lipicanskog konja, procijenjeno je nasljeđivanje intenziteta sive boje. Dobiven je srednje visoki heritabilitet u užem smislu ($h^2 = 0,46$; $SE = 0,09$). U istraživanju na većem uzorku, Curik i sur., (2004) procijenili su kvantitativne genetske parametre za intenzitet sive boje (Tablica 2).

Tablica 2. Procijenjeni genetski parametri za intenzitet sive boje dlake po mjestu mjerenja i starosti lipicanskih konja.

Podaci	Svojstvo	Konji	Mjerenja	h^2	V_{PE} / V_P	R
Mladi konji	Vrat	377	559	0,65 ±0,04	0,19 ±0,04	0,84
	Rame	377	559	0,75 ±0,04	0,11 ±0,04	0,86
	Trbuh	377	559	0,80 ±0,03	0,07 ±0,02	0,88
	Sapi	377	557	0,77 ±0,04	0,11 ±0,04	0,88
Stari konji	Vrat	352	632	0,39 ±0,07	0,09 ±0,04	0,49
	Rame	352	632	0,30 ±0,07	0,21 ±0,07	0,50
	Trbuh	352	632	0,47 ±0,04	0,06 ±0,02	0,53
	Sapi	352	632	0,55 ±0,04	0,06 ±0,02	0,61
Svi konji	Vrat	706	1190	0,37 ±0,05	0,42 ±0,04	0,78
	Rame	706	1191	0,42 ±0,05	0,37 ±0,04	0,79
	Trbuh	706	1191	0,53 ±0,05	0,29 ±0,04	0,81
	Sapi	706	1188	0,51 ±0,04	0,31 ±0,04	0,81

$R =$ ponovljivost (gornja procjena heritabiliteta u širem smislu) $= (V_A + V_{PE}) / V_P$;

Podaci su definirani kao Mladi konji (jedinke mlađe od sedam godina) i Stari konji (jedinke stare sedam godina i više godina) i Svi konji (sve jedinke bez dobnih ograničenja). U navedenom istraživanju procjena heritabiliteta napravljena je na podacima koji nisu obuhvaćali konje stare sedam i više godina. Razlog tome je što se varijabilnost kod konja starijih od sedam godina drastično smanjuje tj. može se smatrati da je proces sijedenja završen. Uz navedena ograničenja dobivene su vrlo visoke vrijednosti heritabiliteta i to od 0,65 za vrat do 0,80 za trbuh.

Toth i sur., (2006) proširili su navedeni kvantitativni koncept nasljeđivanja boje dlake na ostale boje konja. Isti autori istražili su i povezanost sadržaja melanina i L^* parametra. Za konje sa sivom bojom dlake, analiza regresijske povezanosti L^* parametra i sadržaja melanina u dlaci bila je statistički značajna ($P < 0,01$, $R^2 = 0,48$).

Nasljeđivanje melanoma

Već od ranog početka 20. stoljeća poznata je pojava melanoma kod konja sive boje dlake (Sutton i Coleman, 1997). Isto tako, evidentirano je da konji sa sivom dlakom nakon 15 godina u 80% slučajeva imaju melanom (Valentine 1995; Jeglum 1999). Rieder i sur., (2000) istraživali su na vrlo malom uzorku nasljeđivanje melanoma kod sivih konja, no nisu došli do značajnih zaključaka. Curik i sur., (2002) i Seltenhammer i sur., (2003) procijenili su heritabilitet za nasljeđivanje melanoma (prema gradaciji od 0 do 5) na uzorcima veličine 351 i 259 lipicanskih konja. Vrijednosti heritabiliteta u užem smislu (h^2)

koja su dobivene u ovim istraživanjima bile su od 0,24 do 0,36. Vrijednost heritabiliteta od 0,36 dobili su Sölkner i sur. (2004) većem uzorku uz ograničenje starosti konja (stari sedam i više godina). U svim navedenim istraživanjima utjecaj *Grey* lokusa nije bio procijenjen. Zajedno s otkrićem *Grey* lokusa Pieberg i sur., (2008) dokazali su statistički veće vrijednosti melanoma kod konja sa *GG* nasuprot *Gg* genotipu. U istom istraživanju pokazana je povećana ekspresija *STX17* i susjednog *NR4A3* gena kod melanoma sivih lipicanaca. Pored navedenog pokazano je i da sivi konji s *a* alelom u *ASIP* lokusu imaju veće vrijednosti melanoma. Na ovaj način pokazano je da povećana aktivnost u *MC1R* lokusu potiče razvoj melanoma kod sivih konja. Na pitanje zašto i kako mutacija koja uzrokuje gubitak pigmenta u dlaci ujedno uzrokuje i veliku proizvodnju melanina u melanosomima autori su ponudili interesantno objašnjenje. Pieberg i sur., (2008) sugeriraju razlike u životnom ciklusu između folikula dlake i dermalnih melanocita tako da *STX17* duplikacija uzrokuje proliferaciju dermalnih melanocita, a ujedno i hiperproliferaciju folikula dlake u melanocitima koja zbog prijevremene deplecije matičnih stanica progresivno gubi pigmente iz dlake.

Nasljeđivanje vitiliga

Vitiligo se smatra autoimunim poremećajem koji je okarakteriziran kao progresivni „flekasti“ gubitak melanina u koži i dlaci. pojavljuje se kod pojedinih područja tijela, a uzrokovan je destrukcijom melanocita. U humanoj genetici postoji pretpostavka da je vitiligo složena nasljedna bolest koja je uzrokovana skupom od nekoliko recesivnih alela koji se pojavljuju kod nekoliko gen lokusa (Majumder i sur, 1993; Nath i sur., 1994). O patogenezi vitiliga kod konja malo se zna, premda je učestalost pojave i etiologija kod konja sive boje potpuno različita nego kod konja „tamne“ dlake. To upućuje na mogućnost da vitiligo ima nasljednu komponentu kao i da je progresivno sijeđenje povezano sa razvojem vitiliga. Sölkner i sur. (2004) analizirali su kvantitativno nasljeđivanje vitiliga (prema gradaciji od 0 do 3) kod konja starih sedam i više godina (316 konja, 379 mjerenja), a procijenjeni heritabilitet u užem smislu bio je umjeren ($h^2 = 0.36$; $SE = 0,07$).

Genetska povezanost nasljeđivanja sijede boje dlake, melanoma i vitiliga

U istraživanju melanoma, intenziteta sive boje dlake i vitiliga kod lipicanskih konja, Sölkner i sur. (2004) procijenili su genetske korelacije. Kod ove procijene podaci su se odnosili na intenzitet sive boje dlake kod konja mlađih od osam godina, a za melanom i vitiligo samo za konje stare sedam i više godina. Visoka genetska korelacija dobivena je između intenziteta sive boje dlake i vitiliga ($r_A = 0,66$; $SE = 0,10$), dok su genetske korelacije između intenziteta sive boje dlake i melanoma ($r_A = -0,03$; $SE = 0,12$) te melanoma i vitiliga ($r_A = 0,01$; $SE = 0,20$) bile zanemarive.

Zaključak

Mutacije *Grey* lokusa u velioj mjeri utječe na nasljednu varijabilnost intenziteta sive boje, melanoma i vitiliga, ali pored ovog utjecaja procijenjena je , za navedena svojstva i znatna poligenetska komponenta koju bi trebalo dalje istražiti.

Napomena

Istraživanja neophodna za ovaj rad dio su projekta 178-1780460-0546 kojeg financira MZOŠ RH („Strategije eliminacije genetskih defekata iz selekcioniranih populacija“).

Literatura

- Adalsteinsson S. (1974). Inheritance of the palomino color in Icelandic Horses. *J. Heredity* 65, 15–20.
- Andersson L., Georges M. (2004). Domestic-animal genomics: deciphering the genetics of complex traits. *Nat. Rev. Genet.*, 5: 202–212.
- Bellone R. R., Brooks S. A., Sandmeyer L., Murphy B. A., Forsyth G., Archer S., Bailey E., 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: 1861–1870.
- Bennett D. C., i Lamoreux M. L. (2003). The color loci of mice—A genetic century. *Pigment Cell Res.* 16: 333–344.
- Bowling, A. T., (1994). Dominant inheritance of overo spotting in Paint horses. *J. Heredity*, 85: 222–224.
- Bruford M. W., Bradley D. G., Luikart G. (2003). DNA Markers reveal the complexity of livestock domestication. *Nat. Rev. Genet.*, 4: 900–910.
- Castle W. E. (1948). The ABC of color inheritance in horses. *Genetics*, 33: 22–35.
- Castle W. E., King, F. L. (1951). New evidence on the genetics of the palomino horse. *J. Heredity* 42: 60–64.
- Curik I., Seltenhammer M., Sölkner J. (2002). Quantitative genetic analysis of melanoma and grey level in Lipizzan horses. "Seventh World Congress on Genetics Applied to Livestock Production", Le Corum, Montpellier - France, August 19-23.
- Curik I., Seltenhamme M., Toth S., Niebauer G., Sölkner J. (2004). Quantitative inheritance of the coat greying process in horse. 55th Annual Meeting of the European Association for Animal Production (EAAP), September 5-9, 2004, Bled, Slovenia.
- Dobney K., Larson G. (2006) .Genetics and animal domestication: new windows on an elusive process. *J. Zool.*, 269: 261–271.
- Gilbert S. F. (2006). *Developmental Biology*, 8th edn. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA.
- Gremmel, F. (1939). Coat color in horses. *J. Heredity* 30: 437–445.
- Haase B., Brooks S. A., Schlumbaum A., Azor P. J., Bailey E., Alaeddine F., Mevissen M., Burger D., Poncet P. A., Rieder S., Leeb T. (2007). Allelic heterogeneity at the equine KIT locus in dominant white (W) horses. *PLOS Genet.*, 3: 1–8.
- Haase B., Brooks S. A., Tozaki T., Burger D., Poncet P. A., Rieder S., Hasegawa T., Penedo C., Leeb T. (2009). Seven novel KIT mutations in horses with white coat colour phenotypes. *Anim. Genet.*, 40: 623–629.
- Harper C.H. (1905). Studies in the inheritance to the theory of evolution. Volume 8. On the inheritance of coat colour in horses. *Biol. Bull.* 9: 265.
- Henner J., Poncet P. A., Guerin G., Hagger C., Stranzinger G., Rieder S. (2002). Genetic mapping of the (G)-locus, responsible for the coat colour phenotype progressive graying with age in horses (*Equus caballus*). *Mamm. Genome* 13: 535–537.
- Hurst C.C. (1906). On the inheritance of coat colour in horses. *Proc. Royal Soc., Ser. B* 77: 388–394.
- Jeglum K. A. (1999). Melanomas. In: *Current Therapy in Equine Medicine*, 4th edn. Ed: Robinson, N. E, W. B. Saunders Company, PA USA, 399-400.
- Locke M. M., Penedo M. C. T., Bricker S. J., Million L.V., Murray J. D. (2002). Linkage of the grey coat colour locus to microsatellite on horse chromosome 25. *Anim. Genet.* 33: 329–337.
- Ludwig A., Pruvost M., Reissmann M., Benecke N., Brockmann G.A., Castanos P., Cieslak M., Lippold S., Llorente L., Malaspinas A., Slatkin M., Hofreiter M. (2009). Coat color variation at the beginning of horse domestication. *Science*, 324: 485.

- Majumder P. P., Nordlund J. J., Nath S. K. (1993). Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol.* 129: 994-998.
- Marklund L., Johansson M. M., Sandberg K., Andersson, L. (1996). A missense mutation in the gene for melanocyte-stimulating hormone receptor (MC1R) is associated with the chestnut coat color in horses. *Mamm. Genome* 7: 895–899.
- Marklund S., Moller M., Sandberg K., Andersson, L. (1999). Close association between sequence polymorphism in the KIT gene and the roan coat color in horses. *Mamm. Genome* 10, 283–288.
- Nath S. K., Majumder P. P., Nordlund J.J. (1994). Genetic epidemiology of vitiligo: 9 multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet.* 55: 981-990.
- Pearson, K. (1901). Mathematical contributions to the theory of evolution. On the inheritance of coat colour in horses. *Philos. Trans. R. Soc.* 8: 79.
- Pieldberg G., Mikko S., Sandberg K., Andersson, L. (2005). Comparative linkage mapping of the grey coat colour gene in horses. *Anim. Genet.* 36: 390–395.
- Pielberg R.G., Golovko A., Sundström E., Curik I., Lennartsson J., Seltenhammer M.H., Druml T., Binns M., Fitzsimmons C., Lindgren G., Sandberg K., Baumung R., Vetterlein M., Stromberg S., Grabherr M., Wade C., Lindblad-Toh K., Ponten F., Heldin C.H., Solkner J., Andersson L. (2008). A cis-acting regulatory mutation causes premature hair graying and susceptibility to melanoma in the horse. *Nat. Genet.*, 40: 1004–1009.
- Pulos W.L., Hutt F.B. (1969) Lethal dominant white in horses. *J. Hered.*, 60, 59–63.
- Rieder, S., Stricker C., Joerg H., Dummer R., Stranzinger G. (2000). A comparative genetic approach for the investigation of ageing grey horse melanoma. *J. Anim. Breed. Genet.* 117, 73–82.
- Rieder S., Taourit S., Mariat D., Langlois B., Guerin G. (2001). Mutation in the agouti (AS1P), the extension (MC1R) and the brown (TYRP 1) loci and their association to coat colour phenotypes in horses (*Equus caballus*). *Mamm. Genome* 12: 450–455.
- Rieder S., Hagger Ch., Obexer-Ruff G., Leeb T., Poncet P.A. (2008). Genetic analysis of white facial and leg markings in the Swiss Franches-Montagnes horse breed. *J. Hered.*, 99: 130–136.
- Salisbury G.W. (1941). The inheritance of equine coat colour—II. The basic colors and patterns. *J. Heredity*, 31: 235–240.
- Searle A.G. (1968). *Comparative Genetics of Coat Colour in Mammals*. Logos Press, London. 308 pp.
- Seltenhammer M. H., Simhofer, H., Scherzer, S., Zechner, P., Curik, I., Sölkner, J., Brandt, S. M., Jansen, B., Pehamberger, H., and Eisenmenger, E. (2003). Equine melanoma in a population of 296 grey Lipizzan horses. *Equine Vet. J.*, 35: 153-157.
- Sölkner J., Seltenhammer M., Curik I., Niebauer G. (2004). Genetic relationships between speed of greying, melanoma and vitiligo prevalence in grey horses. 55th Annual Meeting of the European Association for Animal Production (EAAP), September 5-9, 2004, Bled, Slovenia.
- Sponenberg D.P. (1982). The inheritance of leopard spotting in the Noriker horse. *J. Heredity*, 73: 357–359.
- Sponenberg D.P. (1996). *Equine Coat Color Genetics*. Iowa State University Press, Ames.
- Sturtevant A. H. (1910). On the inheritance of coat color in American Harness horses. *Biol. Bull.* 19: 204–216.
- Sturtevant A. H. (1912). A critical examination of recent studies on colour inheritance in horses. *J. Genet.*, 2: 41–51.
- Sutton R.H., Coleman G.T. (1997). Melanoma and the greying horse. *RIRDC Res. Pap. Ser.*, 55: 1–27.

- Swinburne J. E., Hopkins A., Binns M. M. (2002). Assignment of the horse grey coat colour gene of ECA25 using whole genome scanning. *Anim. Genet.* 33: 338–342.
- Toth Z., Kaps M., Solkner J., Bodo I., Curik I. (2006). Quantitative genetic aspects of coat color in horses. *J. Anim. Sci.*, 84: 2623–2628.
- Trut L. N. (1999). Early canid domestication: the Farm-Fox experiment. *Am. Sci.*, 87: 160–169.
- Valentine B. A. (1995): Equine melanotic tumors: A retrospective study of 53 Horses (1988–1991). *J. Vet. Int. Med.*, 9: 291-297.
- Van Vleck L. D., Davitt M. (1977). Confirmation of a gene for dominant dilution of horse colors. *J. Heredity*, 68: 280–282.
- Wilson J. (1910). The inheritance of coat colour in horses. *Proc. R. Dubl. Soc.*, 12: 341–348.

The inheritance of progressive coat graying, melanoma and vitiligo in horses

Abstract

Here, I have presented overview of the research related to coat color inheritance with main stress on the progressive graying inheritance from qualitative perspective i.e. discovery of *Grey* locus mutation and from quantitative genetic perspective i.e. from definition of progressive graying to estimation of its quantitative components. I have, further, presented research related to the estimation of quantitative inheritance for melanoma and vitiligo and their association to *Grey* locus mutation and quantitative progressive graying. Presented research have demonstrated large impact of *Grey* locus mutation on their inheritance, although, large polygenetic component, still need to be explained.

Key words: horse, inheritance, coat color, melanoma, vitiligo