

Fjölbreytni MHC gena í flokki II hjá íslenska fjárhundinum

Í litlum og lokuðum hundastofnum er ekki hægt að forðast innræktun sem veldur auknu hlutfalli arfhreinna genasamsæta. Þetta er skaðlegt, sérstaklegar þegar einstaklingar erfa gen fyrir arfgengum sjúkdómum frá báðum foreldrum. Arfhreinleiki (e. homozygosity) getur líka valdið skaða, s.s. í vörnum ónæmiskerfisins og MHC, sem þarf mismunandi genasamsætur til að starfa á virkan hátt.

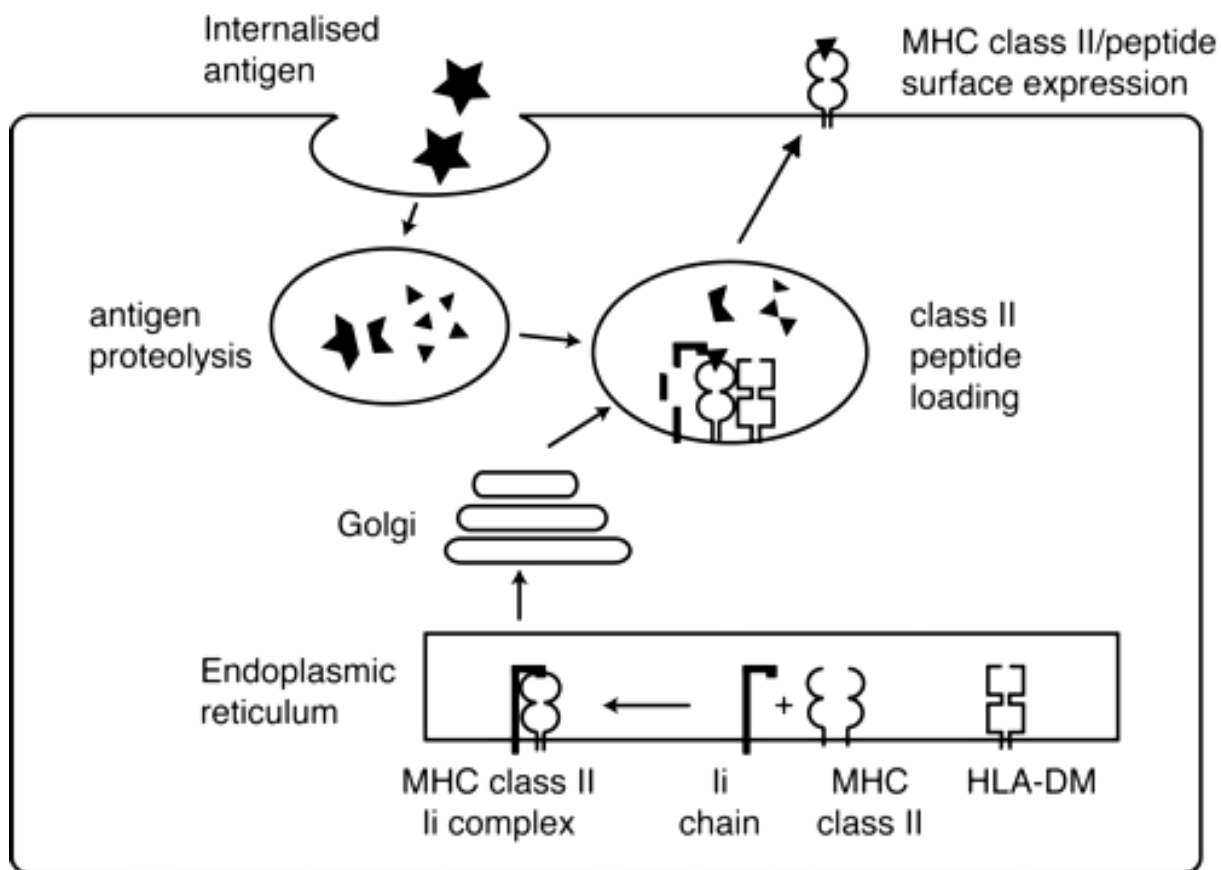
MHC og DLA

MHC stendur fyrir *major histocompatibility complex*. Nafnið tengist starfi MHC genanna sem varð til þess að rannsóknir á þeim hófust fyrir um þrjátíu árum. MHC genin gegna mikilvægu hlutverki í að aðgreina vefi einstaklingsins sjálfs frá framandi vefjum, t.d. við ígræðslu líffæra. Höfnun líffæra eftir líffæraígræðslu stafar af starfi MHC genanna. Þróun hefur ekki breytt MHC genunum mikið og eru þau svipuð í öllum spendýrum. MHC gen í dýrum af hundaætt eru kölluð DLA (e. ”dog leucocyte antigen”).

MHC gen hunda eru á litningi 12 (mynd 1). MHC genum er skipt í þrjá flokka eftir hlutverki þeirra afurða sem þau framleiða. Í þessari rannsókn voru genin DLA-DRB1, DLA-DQA1 og DLA-DQB1 skoðuð hjá íslenska fjárhundinum en þau tilheyra flokki II. Starf þeirra próteina sem kóðuð eru af þessum genum er sýnt í mynd 2. Gen í flokki II búa til kóða fyrir prótein sem taka þátt í upphafi ónæmisviðbragða. Þau bera kennsl á mótefnisvaka og láta aðrar frumur sem taka þátt í viðbrögðum ónæmiskerfisins vita. Þar sem fjöldi mismunandi mótefnisvaka er mjög mikill er mikilvægt að margar MHC genasamsætur séu til staðar í hverjum einstakling og varðveittar í stofninum. Lítið magn genasamsæta getur minnkað varnir stofns gagnvart fjölbreyttum ónæmisvökum. Einstaklingur sem er arfhreinn um ákveðnar genasamsætur gæti verið í meiri hættu gagnvart smitsjúkdómum eða vandamálum í ónæmiskerfi.



Mynd 1. MHC gen hunda eru staðsett á litningi 12. Flokkar MHC, I, III og II eru staðsett í litningum hlið við hlið. Genin DRB1, DQA1 og DQB1 sem voru rannsökuð hjá íslenska fjárhundinum tilheyra flokki II og eru staðsett nálægt hvert öðru. (luokka = flokkur á finnsku, kb = kilobase)



Mynd 2. Skýringarmynd á starfi próteina MCH gena í flokki II þar sem þau kynna mótefnisvaka fyrir frumu. MHC II prótein bindur peptíð mótefnisvaka og kynnir á yfirborði frumunnar. Ii og DM hjálpa MCH II próteinum að hlaða peptíð mótefnisvakans. (Kelly 2008)

Fjölbreytni DLA hjá íslenska fjárhundinum

58 íslenskir fjárhundar frá Finnlandi tóku þátt í rannsókninni. Átta DRB1 samsætur, fimm DQA1 samsætur og sex DQB1 samsætur fundust. Ein DRB1 samsæta hafði ekki fundist áður í neinni hundategund í fyrri DLA rannsóknum. Það er nokkuð algengt að finna nýjar samsætur þegar nýjar hundategundir eru rannsakaðar með þessum hætti. Niðurstöðurnar sjást í töflu 1. Önnur hundategund löwchen var rannsökuð á sama tíma og þær niðurstöðurnar eru sýndar líka til samanburðar. 72 löwchen hundar voru rannsakaðir og hafði sú tegund einni samsætu minna af genasætum í DRB1 og DQA1 en íslenski fjárhundurinn. Í DQB1 hafði löwchen einni samsætu fleiri genasætu en íslenski fjárhundurinn.

Hjá íslenska fjárhundinum var hlutfall arblendinna (e. heterozygosity) genasamsæta 79,3% í genasætum DRB1, 76,8% í genasætum DQA og 87,7% í genasætum DQB1. Löwchen hafði lægra hlutfall arblendinna genasamsæta í öllum genasætum. Kennedy et al (2007a) rannsökuðu um 80 hundategundir og meðaltals hlutfall arblendinna genasamsæta í þeirra rannsókn var 66,5% í genasæti DRB1, 60,3% í genasæti DQA1 og 67,1% í genasæti DQB1. Íslenski fjárhundurinn hafði hærri gildi í öllum genasætum DLA. Þessi niðurstaða stafar sennilega af finnskum ræktunarvenjum – margir íslenskir hundar eru innfluttir og mismunandi fjölskyldulínur er blandað saman. Svo virðist sem ræktunarstofnar mismunandi landa hafi myndað mismunandi línur. Sumar línanna höfðu þegar fundist í rannsókn Oliehoek's (1999) á ættbókum íslenska fjárhundsins. Mismunandi DLA samsætur hafa orðið algengar í mismunandi línur og blöndun þessara lína í finnska stofni íslenska fjárhundsins veldur háu hlutfalli arblendinna genasamsæta. Þessi niðurstaða er tímabundin og

hlutfall arfblendinna genasamsæta mun lækka þar sem ekki eru til nýjar fjölskyldur til að nota við ræktunina.

Genasæti DRB1, DQA1 og DQB1 mynda genasamsætur sem erfðast saman og kallast hafa einlitna arfgerð (e. haplotype). 10 mismunandi hópar af þessari gerð fundust hjá íslenska fjárhundinum og sjást þeir og tíðni þeirra í töflu 2. Einungis 8 fundust hins vegar hjá Löwchen svo að þessu leyti býr íslenski fjárhundurinn yfir meiri erfðabreytileika. Hlutfall arfblendinna einlitna arfgerða hjá íslenska fjárhundinum er 94,5% sem er hátt hlutfall samanborið við Löwchen þar sem hlutfallið er 74,3% og meðaltal 80 hundategunda var 75%. Þetta eru mjög góðar fréttir fyrir íslenska fjárhundinn.

Skyldleikastuðull (e. inbreeding coefficient) segir til um hlutfall arfblendinna genasamsæta samanborið við lögmál Hardy-Weinberg. Þegar lítið er um arfblendnar genasamsætur (og mikið um arfhreinar) er skyldleikastuðullinn jákvæður – þetta er merki um innræktun. Þegar mikið er um arfblendnar genasamsætur er skyldleikastuðullinn neikvæður – þetta er merki um óskyldraræktun (e. outbreeding). Skyldleikastuðull hjá íslenska fjárhundinum var á milli -9,5% og -10,0% á mismunandi genasætum. Eini tölfraðilega mikilvægi munurinn var í genasæti DQB1. Þetta þýðir að það er óskyldraræktun í genasæti DQB1 og meira um arfblendnar genasamsætur þar en búast hefði mátt við samanborið við tíðni genasamsætanna. Við fyrstu sýn eru þetta óvæntar niðurstöður en þær samrýmast fyrri ályktunum um blöndum mismunandi fjölskyldulína í Finnlandi.

Ein einlitna arfgerð fannst einungis í hundum sem fluttir voru inn frá Mið-Evrópu og Danmörku og afkvæmum þeirra og ein einlitna arfgerð fannst einungis í einum hundi sem fæddur var í Danmörku. Þessar niðurstöður styðja þá hugmynd af mismunandi einlitna arfgerðir hafi orðið algengar á mismunandi svæðum.

Tafla 1. Fjöldi genasamsæta í genasætum DRB1, DQA1 og DQB1, hlutfall arfblendinna genasamsæta og skyldleikastuðull. Tölfraðilegt mikilvægi: * $p < 0,05$.

Genasæti	Fjöldi genasamsæta		Íslenski fjárhundurinn		Löwchen	Meðaltal 80
	Icelandic	Löwchen	H (%)	F _{IS} (%)	H (%)	H (%)
DRB1	8	7	79,3	-9,4	69,0	66,5
DQA1	5	4	76,8	-10,0	16,7	60,3
DQB1	6	7	87,7	-9,4*	62,9	67,1
Average			81,3	-9,6*	49,5	

Tafla 2: Einlitna arfgerðir og tíðni þeirra hjá íslenska fjárhundinum. Mismunandi genasamsætur eru nefndar með númerum. 011v er ný genasamsæta, sem fyrst fannst hjá íslenska fjárhundinum.

DRB1	DQA1	DQB1	Tíðni (%)
01501	00601	00301	24,5
02301	00301	00501	19,1
01501	00601	02301	17,3
01301	00101	00201	10,9
011v	00201	01303	9,1

01503	00601	00301	7,3
01501	00901	00101	4,5
00201	00901	00101	3,6
00101	00101	00201	2,7
00901	00101	00201	0,9
total			99,9

Lokaorð

Sérstaklega mikilvægt er að hafa í huga þegar niðurstöður varðandi tíðni arfblendinna genasamsæta og einlitna arfgerða er skoðað er að þær segja einungis til um núverandi stöðu í finnska stofni íslenska fjárhundsins. Þar sem margir hundar hafa verið fluttir til Finnlands úr mismunandi fjölskyldulínum og notaðir til ræktunar þá er hlutfall arfblendinna samsæta líklega hærra þar en í heildarstofni íslenska fjárhundsins. Þar sem hundar úr mismunandi línum tóku þátt í rannsókninni þá er líklegt að genasamsætur þeirra og hlutfall einlitna arfgerða sé nálægt raunverulegum tölum stofnsins í heild. Auðvitað eru sennilega sjaldgæfar genasamsætur og einlitna arfgerðir enn „faldar“ í heildarstofninum.

Niðurstöður á flokkun DLA voru sendar eigendum hundanna sem tóku þátt í rannsókninni og sömuleiðis finnska ræktunarráði íslenska fjárhundsins (varðandi þá hunda sem eigendur höfðu gefið leyfi til þess). Hægt er að nota niðurstöðurnar sem eigin mælikvarða við val ræktunardýra. Það er mikilvægt að halda sjaldgæfari genasamsætum í tegundinni og ekki er ráðlegt að para saman tvo hunda sem eru arfhreinir um sömu genasamsætuna. Það gæti verið mögulegt að nota niðurstöður á einlitna arfgerðum DLA til að finna út skyldleika milli mismunandi hundategunda. Mögulegt er að láta flokka DLA (líka fyrir hunda í öðrum löndum) í HT greiningar rannsóknarstofu, www.canigen.com.

Alina Niskanen
 PhD nemi
 Department of Biology
 University of Oulu

Heimildir

- Kelly, A. 2008: MHC class II antigen presentation. <http://www.path.cam.ac.uk/pages/kelly/>
- Kennedy, L. J., Barnes, A., Short, A., Brown, J. J., Lester, S., Seddon, J., Fleeman, L., Francino, O., Brkljacic, M., Knyazev, S., Happ, G. M. & Ollier, W. E. R. 2007a: Canine DLA diversity: 1. New alleles and haplotypes. – *Tissue antigens*. 69: 272-288.
- Kennedy, L. J., O'Neill, T., House, A., Barnes, A., Kyöstilä, K., Innes, J., Fretwell, N., Day, M. J., Catchpole, B., Lohi, H. & Ollier, W. E. R. 2007b: Risk of anal furunculosis in German Shepherd dogs is associated with the major histocompatibility complex. – *Tissue Antigens*. 71: 51-56.
- Niskanen, A. 2008: MHC II -luokan geenien monimuotoisuus Suomen susipopulaatiossa (*Canis lupus*) ja islanninlammaskoirapopulaatiossa (*Canis familiaris*). Pro gradu -tutkielma. Oulun yliopisto, biologian laitos, 69 s.
- Oliehoek, P. 1999: Inbreeding, effective population size, mean kinship and cluster analysis in the Icelandic Sheepdog as a small population. Student thesis. Wageningen University, 52 s.

Þýðing : Þorsteinn Thorsteinson