

Die Vererbung von Livershunt bei Irish Wolfhounds

von Maura Lyons, PhD

Da es sich um einen Artikel über Vererbung handelt, habe ich zu Beginn das Glossar der Begriffe aufgenommen, um den Lesern das Verständnis der durchgehend verwendeten genetischen Terminologie zu erleichtern

Glossary of Terms

Gen	Ein Stück DNA, das das Rezept für ein Enzym oder ein Protein liefert.
Gen-Lokus	Die Position eines Gens auf einem Chromosom
Allele	Eine Version eines Gens, das von einem der Elternteile geerbt wurde. Ein Gen kann viele verschiedene Allele haben, aber nur 2 besetzen den Gen Locus, eines von der Mutter und eines vom Vater
Geschlechtszelle (Gamete)	Eine Version eines Gens, das von einem der Elternteile geerbt wurde. Ein Gen kann viele verschiedene Allele haben, aber nur 2 besetzen den Gen Locus, eines von der Mutter und eines vom Vater
Chromosome	Gene sind auf Chromosomen angeordnet. Hunde haben 39 Chromosomenpaare. Eines von jedem Paar wird vom Vater und von der Mutter geerbt.
Autosome	Alle Chromosomen, die keine Geschlechtschromosomen sind, zeigen daher keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.
Rezessive	Ein Organismus benötigt zwei rezessive Allele, damit ein Merkmal ausgedrückt werden kann. Mit rezessiven Eigenschaften kann ein Organismus ein „stillere“ Träger sein, wenn er an diesem Ort heterozygot ist
Dominant	Ein dominantes Allel ist eines, das den Ausdruck eines rezessiven Allels maskiert. Ein Organismus benötigt also nur ein dominantes Allel, damit das Merkmal ausgedrückt werden kann.
Heterozygot	Wenn sich die beiden Allele, die ein Organismus trägt, voneinander unterscheiden
Homozygot	Ein Gen, bei dem die beiden Allele, die ein Organismus trägt, gleich sind.
Genotyp	Die spezifischen Allele, die von einem Organismus getragen werden.
Phänotyp	Die physikalische Eigenschaft, die sichtbar ist, wenn ein Genotyp in Erscheinung tritt.
Ausgedrücktes Merkmal (expressed trait)	Das Merkmal, für das das Gen codiert.
Gesund / Frei (Healthy/Clear)	. Wenn wir uns auf ein Lebewesen beziehen, können wir sagen, dass es gesund - oder frei - ist, wenn es nicht von dem fraglichen Merkmal betroffen ist. Der Genotyp wäre normalerweise homozygot für dieses Gen.
Träger (Carrier)	Ein Lebewesen, das keine Symptome der Krankheit oder des Merkmals zeigt, aber die Fähigkeit hat, betroffene Nachkommen zu zeugen. Diese Personen sind heterozygot. Wir bekommen nur Träger, wenn wir uns auf einen rezessiven Zustand beziehen.
Betroffen (Affected)	Ein Lebewesen, das von der betreffenden Krankheit oder dem betreffenden Merkmal betroffen ist.
Hardy-Weinberg-Gleichgewicht	Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht besagt, dass die Allel- und Genotypfrequenzen in einer Population ohne andere evolutionäre Einflüsse von Generation zu Generation konstant bleiben. Da einer oder mehrere dieser Einflüsse typischerweise in realen Populationen vorhanden sind, beschreibt das Hardy-Weinberg-Prinzip einen idealen Zustand, anhand dessen die Auswirkungen dieser Einflüsse analysiert werden können.
Verbindungsungleichgewicht (Linkage Disequilibrium)	Wenn 2 Gene auf dem Chromosom eng beieinander liegen, werden die 2 Allele eines Elternteils möglicherweise eher zusammen vererbt, so dass die Vererbung eines bestimmten Genotyps wahrscheinlicher ist.

Einführung

Livershunt oder intrahepatischer portosystemischer Shunt (PSS) ist eine Erbkrankheit bei Irischen Wolfshunden. Im Wesentlichen tritt es auf, wenn sich der Ductus venosus kurz nach der Geburt nicht schließt. Dies bedeutet, dass das Blut des Welpen nicht durch die Leber gefiltert, sondern direkt in den Hauptblutkreislauf zurückgeführt wird. Da die Leber das Blut nicht entgiftet hat, kommt es zu einer Ansammlung von Toxinen, die die anderen Organe des Welpen beeinflussen. Während viele Artikel zeigen, dass dies ein Zustand ist, der von Wolfshunden vererbt wird, war es nicht einfach, die genaue Art der Vererbung zu entschlüsseln. Im Jahr 2009 führte ein niederländisches Team jedoch Experimente durch und stellte eine Vererbungsart fest, bei der 3 mutierte Allele über 2 Gene vorhanden sind. In diesem Artikel werde ich versuchen zu erklären, was dies bedeutet und wie wir diese Informationen verwenden können, um das Risiko zu minimieren, dass Welpen betroffen sind. Ich werde zeigen, wie man genetische Werkzeuge verwendet, um das wahrscheinliche Risiko zu berechnen, das mit einer geplanten Verpaarung verbunden ist. Diese Berechnungen sind nur dann genau und daher nützlich, wenn der Züchter genau weiß, wo betroffene Welpen und bekannte Erzeuger im Stammbaum vorkommen. Diese Informationen und Kenntnisse früherer Shunt-Testergebnisse sind entscheidend, um zu vermeiden, dass Welpen in Würfen betroffen sind.

Niederländische Forschung

In einem Artikel bin ich vor einiger Zeit auf die Art der Vererbung intrahepatischer portosystemischer Shunts (IHPSS oder Livershunt) beim Irish Wolfhound gestossen (FG van Steenbeek et al. 2009. J Vet Intern Med 23 (4): 950-2) Es wurde festgestellt, dass die Vererbung von IHPSS bei irischen Wolfshunden digenisch (zwei Gene) triallelisch (drei Allele) ist. Diese Annahme basierte auf Testpaarungen zwischen 3 betroffenen Geschwistern, einem Rüden und seinen 2 Schwestern. Jede Schwester hatte einen einzigen Wurf. Der erste Wurf von 5 Welpen bestand ausschließlich aus von Livershunt betroffenen Welpen. Der zweite Wurf von 11 Welpen enthielt 5 betroffene und 6 klinisch normale Welpen. Früher wurde angenommen, dass Livershunt über einen einfachen autosomal-rezessiven Modus vererbt wird. Dieses einfache Experiment hat bewiesen, dass dies nicht der Fall ist. Wenn der Livershunt als einfaches monogen rezessives Merkmal weitergegeben würde, wären alle Welpen in beiden Würfen betroffen.

Die digenische triallelische Vererbungsart bedeutet, dass betroffene Lebewesen 3 mutierte Allele über 2 Genorte besitzen müssen. Die Autoren merkten an, dass dies bedeutete, Betroffene an einem Genort eine Kopie eines mutierten Allels mit dominanten Merkmalen und 2 Kopien des mutierten Allels an einem zweiten Genort mit rezessiven Merkmalen besitzen müssen.

Als Erinnerung an die einfache Mendelsche Genetik ...

Hundegenome sind diploid, was bedeutet, dass sie zwei Kopien (Allele) jedes Gens tragen, ein Allel, das von der Mutter und eines vom Vater geerbt wurde.

Abhängig vom Expressionsmechanismus können Allele als dominant oder rezessiv angesehen werden. Ein dominantes Allel ist eines, das die Expression des anderen Allels am selben Ort maskiert, sodass nur ein Allel, das dominante, vorhanden sein muss, damit ein Merkmal gesehen werden kann. Ein rezessives Allel (das normalerweise von seinem dominanten Partner maskiert wird) muss in 2 Kopien vorhanden sein, um ausgedrückt zu werden.

Damit der Livershunt ausgedrückt werden kann, muss ein dominantes Allel an Ort A vorhanden sein, und zwei rezessive Allele müssen an Ort B vorhanden sein. Dies bedeutet, dass das dominante Allel möglicherweise nur von einem Elternteil beigesteuert wird, das rezessive Allel jedoch vererbt werden muss von beiden Elternteilen.

Wir haben also eine Reihe möglicher Ergebnisse, wenn wir scheinbar gesunde Hunde paaren.

Mögliches Ergebnis einer Paarung

Gesunder Vater	x	Gesunde Mutter
‘	‘	‘
‘	‘	‘
Freie	Träger	betroffene Welpen

Anhand eines Punnett-Quadrats können wir die Bandbreite möglicher Allele zeigen, die jeder Vater und jede Mutter an ihre Nachkommen weitergeben kann, sowie den Anteil der Genotypen unter den Nachkommen. (Dominante Allele werden durch einen Großbuchstaben und rezessiv durch einen Kleinbuchstaben dargestellt.) Für diesen Punnett Square haben wir angenommen, dass sowohl Vater als auch Mutter am A-Genort heterozygot (Aa) sind.

Punnett-Quadrat mit einem Genort

Genotyp des Vaters = Aa
Genotyp der Mutter = Aa

Geschlechtszelle 1 = A

Geschlechtszelle 2 = a

Geschlechtszelle 1 = A
Geschlechtszelle 2 = a

Nachkommen 1 = AA (25%)
Nachkommen 3 = aA (25%)

Nachkommen 2 = Aa (25%)
Nachkommen 4 = aa (25%)

Betrachten Sie das Punnett-Quadrat oben ...

Der Vater kann nur ein Allel zu seinen Nachkommen beitragen, entweder 'A' (dominanter Ausdruck) oder 'a' (rezessiver Ausdruck). Ebenso kann die Mutter bei jedem Nachwuchs nur ein Allel beisteuern. In diesem Beispiel sind Vater und Mutter beide heterozygot, dh sie tragen jeweils ein dominantes Allel 'A' und ein rezessives Allel 'a'. Homozygot ist der Genotyp, bei dem beide Allele identisch sind. Wenn heterozygote Eltern gepaart sind, besteht das Potenzial, alle möglichen Genotypen im Verhältnis zu produzieren. homozygot dominant AA = 25%, heterozygot Aa oder aA = 50%, homozygot rezessiv aa = 25%. Denken Sie jedoch daran, dass diese Proportionen nur Wahrscheinlichkeiten sind, ein mathematisch ideales Szenario, dem die Natur selten entspricht. Stellen Sie sich vor, wenn Sie einen Wurf von 7 Welpen haben, wie würden Sie herausfinden, wie viele von jedem Genotyp Sie haben?

Was dieser Punnett Square zeigt, ist, dass der Genotyp des Vaters und der Mutter, den sie von ihren Eltern geerbt haben, die Wahrscheinlichkeit eines bestimmten Genotyps bei den Nachkommen bestimmt.

Die möglichen Genotypen für jeden der 2 an IHPSS beteiligten Genorte sind gleich (vorausgesetzt, es gibt nur 2 Allele in der Population), aber ob sie exprimiert werden oder nicht, hängt davon ab, welche dominanten oder rezessiven Allele an jedem Ort getragen werden.

Der Anteil der exprimierten Phänotypen (die vom Gen kodierte physikalische Eigenschaft) kann je nach Expressionsmechanismus unterschiedlich sein.

Dominantes Merkmal

Wenn das dominante Allel im Phänotyp exprimiert wird, ist der Anteil; betroffen = 75%, nicht betroffen 25%. Denken Sie daran, dass wir nur eine Kopie des dominanten Allels benötigen, damit AA, Aa und aA alle das Merkmal zeigen. Für Locus A zeigt nur der rezessive homozygote Zustand aa das Merkmal nicht.

Rezessives Merkmal

Damit ein rezessives Merkmal ausgedrückt werden kann, benötigen wir den homozygoten Genotyp aa. In diesem Fall wären 25% der Bevölkerung betroffene Personen, während 75% nicht betroffene Personen wären. Aber mit rezessiven Merkmalen können wir Träger bekommen, die das Merkmal nicht zeigen, aber die Fähigkeit haben, es an ihre Nachkommen weiterzugeben. Dies sind die heterozygoten Genotypen, etwa 50% der Bevölkerung, Aa und aA.

Abbildung 3. Punnett-Quadrat mit zwei Gen-Orten

Denken Sie daran, dass mutmaßlich zwei Genorte an IHPSS beteiligt sind. Jetzt betrachten wir einen Punnett-Platz mit zwei Orten. Dieses Punnett-Quadrat zeigt den Anteil der Genotypen bei den Welpen, wenn beide Elternteile an beiden Genorten heterozygot sind. Wenn der Elternteil heterozygot ist, beträgt die Anzahl der möglichen Gameten, die an die Nachkommen weitergegeben werden können, vier; AB, Ab, aB und ab. Wenn wir annehmen, dass A das Gen ist, dessen Merkmal zeigt, wann die dominante Form exprimiert wird und b im rezessiven Zustand exprimiert wird, können wir jedem dieser Genotypen auch Phänotypen zuordnen.

Genotyp Vater = AaBb	AB	Ab	aB	ab
Genotyp Mutter = AaBb				
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

Mit 2 zu berücksichtigenden Genen mit jeweils nur 2 Allelen beträgt die Anzahl der verschiedenen möglichen Genotypen in der Population 9. Auf diesem Punnett-Quadrat repräsentiert jeder mögliche Nachkommen-Genotyp 6,25%, einige der Genotypen sind dupliziert, was uns die folgenden 9 Genotypen ergibt diese Proportionen ...

Genotyp	Genotypanteil des Wurfs (%)	Phänotyp
AABB	6,25	Träger Dominant
AABb	12,5	Träger Dominant und Rezessiv
AAbb	6,25	Betroffen Livershunt
AaBB	12,5	Träger Dominant
AaBb	25	Träger Dominant und Rezessiv
Aabb	12,5	Betroffen Livershunt
aaBB	6,25	Frei
aaBb	12,5	Träger Rezessiv
aabb	6,25	Träger Rezessiv

(Es gibt eine Reihe von Annahmen, die hier verwendet werden - dass die Gene autosomal sind und kein Bindungsungleichgewicht aufweisen und dass es an jedem Ort nur 2 mögliche Allele gibt. Es genügt zu sagen, dass ich das einfachste Modell zum Zwecke der Demonstration verwendet habe. Dies hat keinen Einfluss auf die Gültigkeit der Schlussfolgerungen.)

In diesem Szenario sind 18,75% der Welpen von IHPSS betroffen, während nur 6,25% frei sind. Der Rest der Population, 75%, sind alle Träger entweder des rezessiven mutierten Allels, des dominanten mutierten Allels oder beider.

Was bedeutet das alles für den Livershunt bei Wolfshunden?

Soweit wir das beurteilen können, liegt die weltweite Rassenprävalenz für Livershunt seit vielen Jahren konstant bei etwa 3%, wobei 18% der Würfe mit betroffenen Welpen geboren wurden (Prädispositionen für Lebensdauer und Krankheit bei The Irish Wolfhound: A Review, SRUfer, C. Gaillard A. Steiger). Nach meiner eigenen, wenn auch begrenzten Erfahrung ist die Anzahl der von IHPSS betroffenen Welpen in einem bestimmten Wurf normalerweise gering, 1 oder 2 im gesamten Wurf, während viele Würfe ohne betroffene Welpen geboren werden. Dies ist nicht repräsentativ für die 18,75% betroffenen Hunde, die oben im mathematisch idealen Szenario vorgeschlagen wurden. In Anbetracht dessen, was wir bisher gelernt haben, ist es natürlich anzunehmen, dass der Genotyp, der in der Irish Wolfhound-Population am meisten vertreten ist, aaBB ist. Dieser Genotyp ist an beiden Orten „frei“. Und wenn ein aaBB-Vater mit einer aaBB-Mutter gepaart ist, haben alle Welpen den Genotyp aaBB.

Welche Genotypen können also von IHPSS betroffene Welpen produzieren? Denken Sie daran, dass beide Elternteile eine Kopie der rezessiven mutierten Allele beisteuern müssen, während nur einer die dominanten mutierten Allele beisteuern darf. Denken Sie auch daran, dass mit Hunden, die von IHPSS betroffen sind, selten gezüchtet wird. Wir gehen daher davon aus, dass in der Zucht nur Trägergenotypen verwendet werden. (Jeder Genotyp, der mit einem "freien" Genotyp gezüchtet wurde, produziert keine von IHPSS betroffenen Welpen, kann aber Träger produzieren.)

Wir haben 7 verschiedene Szenarien, die alle möglichen Kombinationen von Genotypen darstellen, die das Potenzial haben, betroffene Welpen zu produzieren.

Szenario 1. Der Wurf von Welpen ist zu 25% betroffen, zu 75% Träger

Genotyp des Vaters = AABB	AB	Ab
Genotyp der Mutter = AABb		
AB	AABB	AABb
Ab	AABb	AAbb

Szenario 2. Der Wurf von Welpen ist zu 25% betroffen, zu 75% von Trägern

Genotyp des Vaters = AABB	AB	Ab
Genotyp der Mutter = AaBb		
AB	AABB	AABb
Ab	AABb	Aabb
aB	AaBB	AaBb
ab	AaBb	Aabb

Szenario 3. Der Wurf von Welpen ist zu 25% betroffen, zu 75% Träger

Genotyp des Vaters = AABb	AB	Ab
Genotyp der Mutter = aaBb		
aB	AaBB	AaBb
ab	AaBb	Aabb

Szenario 4. Der Wurf der Welpen ist zu 50% betroffen, zu 50% Träger

Genotyp des Vaters = AABb	AB	Ab
Genotyp Mutter = aabb		
ab	AaBb	Aabb

Szenario 5. Der Wurf der Welpen ist 18,75% betroffen, 75% Träger, 6,25% Frei

Genotyp des Vaters = AaBb	AB	Ab	aB	ab
Genotyp der Mutter = AaBb				
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

Szenario 6. Der Wurf von Welpen ist 12,5% betroffen, 75% Träger, 12,5% frei

Genotyp des Vaters = AaBb	AB	Ab	aB	ab
Genotyp Mutter = aaBb				
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
Ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

Szenario 7. Der Wurf von Welpen ist zu 25% betroffen, zu 75% Träger

Genotyp Vater = AaBb	AB	Ab	aB	ab
Genotyp Mutter = aabb				
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

In Anbetracht dessen, was wir abgeleitet haben, ist es wahrscheinlich, dass Szenario 6 die häufigste Paarung von Genotypen ist, die IHPSS-Welpen hervorbringt. In diesem Beispiel wäre 1 von 8 Welpen von IHPSS betroffen. Wenn wir uns die Genotypen der beteiligten Eltern genau ansehen (es spielt keine Rolle, welcher Genotyp welchem Elternteil zugeordnet ist), können wir sehen, dass sich der Genotyp der Mutter, aaBb, nur um ein Allel vom (mutmaßlichen) häufigsten Wolfshund-Genotyp, aaBB, unterscheidet und der Genotyp des Vaters, AaBb, nur durch 2 Allele.

Dies ist die Mindestanzahl mutierter Allele, die gepaart werden müssen, um betroffene Welpen zu produzieren. Bitte denken Sie daran, dass diese Zahlen statistische Wahrscheinlichkeiten darstellen. Das wirkliche Leben stimmt oft nicht genau mit den erwarteten Zahlen überein.

Wenn wir das wissen, können wir sehen, dass 75% der Geschwister des betroffenen Welpen Träger mindestens eines der mutierten Allele aufweisen, wenn ein Wurf einen betroffenen Welpen hervorgebracht hat, und nur 1 von 8 des Wurfs kann als ein freier Genotyp angesehen werden.

Können wir also eine ähnliche Schlussfolgerung für die Wurfgeschwister bekannter Producer vornehmen?

Bekannte Producer sind bewährte Träger, da sie bereits betroffene Welpen produziert haben, aber selbst keine Symptome von IHPSS gezeigt haben. Oft wurden sie als Welpen einem Gallensäuretest unterzogen. Wenn wir also annehmen, dass jeder bekannte Producer von einem freien Elternteil (aaBB, dem häufigsten Wolfshund-Genotyp) und einem Elternteil mit der minimalen Anzahl an Mutationen, die erforderlich sind, um einen Träger von sowohl der rezessiven als auch der dominanten Mutation oder einen Träger von nur der rezessiven Mutation zu produzieren, erhalten wir die folgenden Punnett-Quadrate. Wir wissen, dass mindestens einer der bekannten Producer die dominante Mutation tragen muss, aber es ist fast unmöglich zu entschlüsseln, um welchen Elternteil es sich handelt.

Szenario 8. Der Wurf der Welpen ist 25% frei, 75% Träger

Genotyp des Vaters = aaBB	aB
Genotyp der Mutter = AaBb	
AB	AaBB
Ab	AaBb
aB	aaBB
ab	aaBb

