

Wybrane zaburzenia genetyczne u zwierząt gospodarskich

Magdalena Surdyka, Sylwia Nisztuk-Pacek

*Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, Katedra Biologicznych Podstaw Produkcji Zwierzęcej,
ul. Akademicka 13, 20-950 Lublin; magda.surdyka@gmail.com*

Zainteresowanie kontrolowaniem cech fenotypowych zwierząt było i jest nadrzędnym celem hodowli. W ujęciu klasycznym pożądane cechy były otrzymywane poprzez kontrolowany dobór par rodzicielskich i selekcję. Postęp hodowlany radykalnie zwiększył wprowadzenie: sztucznej inseminacji, metod mrożenia i seksowania nasienia oraz embriotransferu, co umożliwiło uzyskiwanie licznych potomstwa po cennych osobnikach. W wyniku selektywnego krzyżowania w ciągu tysiącleci uzyskano olbrzymią różnorodność ras zwierząt hodowlanych. Z genetycznego punktu widzenia celem hodowli jest doskonalenie zwierząt poprzez poszukiwanie udziału zmienności fenotypowej cechy, uwarunkowanej polimorfizmem genów. Ilościowa zmienność genetyczna ma odzwierciedlenie w sekwencji DNA i wpływa na regulację i ekspresję genów, a tym samym na cechy kodowanego białka. Jak dotąd, nieznany jest udział różnych wariantów sekwencji genów w kształtowaniu pożądanej cechy. Znany jest jednak wpływ poszczególnych polimorfizmów genów na określone cechy, co umożliwia ukierunkowanie hodowli poprzez selekcję pożądanych alleli. Poznanie genetycznego podłoża wielu cech użytkowych ma pozytywny wpływ na postęp hodowlany i skutkuje zwiększeniem wartości ekonomicznej hodowli. Ograniczeniem dla selekcji genetycznej w kierunku cech użytkowych jest fakt, że z reguły cechy te są uwarunkowane współdziałaniem wielu genów, a także interakcjami gen-gen, gen-środowisko lub też obecnością niekorzystnych mutacji genowych. Głównym ograniczeniem

prowadzonych obecnie prac hodowlanych jest znaczny spadek bioróżnorodności zwierząt hodowlanych (Braunschweig, 2010; Andersson, 2001). Celem pracy był przegląd literatury z zakresu wybranych mutacji punktowych, występujących u pięciu gatunków zwierząt gospodarskich. W szczególności skupiono się na mutacjach, które znacząco wpłynęły na hodowlę bydła, koni i trzody chlewnej i – mimo że obecnie nie stanowią dużego problemu w hodowli tych zwierząt – nadal są uwzględniane w aktualnych strategiach hodowlanych. Dodatkowo, zwrócono uwagę na mały stan wiedzy z zakresu diagnostyki genetycznej owiec i kóz.

Powstawanie i skutki niekorzystnych mutacji genowych

Mutacje genetyczne są zmianami w sekwencji regionów kodujących lub regulatorowych genów. Z punktu widzenia produktywności mutacje genowe mogą być korzystne, np. mutacje powodujące „podwójne umięśnienie” u belgijskiego bydła błękitno-białego. Z drugiej strony, mutacje w obrębie sekwencji genów mają również niekorzystny wpływ, stanowiąc podstawę licznych chorób genetycznych. Wiele spośród nich ma charakter letalny. Udowodniono, że nawet pojedyncza zmiana w sekwencji DNA może przyczynić się do zaburzeń w wytwarzaniu funkcjonalnego białka bądź w poziomie ekspresji genów, zmieniających ilość produkowanego białka. W przeciwieństwie do uwarunkowanych wielogenowo cech fenotypowych, mutacje genowe mogą mieć poważne skutki, ponieważ nie-

pożądane zmiany w sekwencji białka lub zaburzenia w jego syntezie prowadzą do zmian w budowie bądź zaburzeń w funkcjonowaniu organizmu. Z hodowlanego punktu widzenia, szczególnie negatywne skutki mają mutacje dziedziczone recesywnie, które są przekazywane w genotypie zwierząt hodowlanych, wykorzystywanych w reprodukcji (Ząbek, 2013; Świtoński, 2008).

Pojawienie się u zwierząt gospodarskich wad genetycznych, objawiających się zaburzeniami morfologicznymi lub upośledzeniem różnych funkcji organizmu (np. odpornościowych, metabolicznych itp.) jest częstą przyczyną upadków zwierząt chorych. Wykazano, że choroby genetyczne zwierząt gospodarskich często są uwarunkowane obecnością allelu recesywnego. W związku z tym, fenotyp heterozygotycznego nosiciela choroby nie różni się od fenotypu zwierząt zdrowych. Utrudnia to znacznie wczesne rozpoznanie choroby i podjęcie działań prewencyjnych, mogących zapobiec stratom ekonomicznym, ponoszonym przez hodowców, wynikającym z upadków zwierząt chorych lub ich gorszych wyników produkcyjnych (Andersson, 2001).

Defekty genetyczne bydła

Najbardziej znaną chorobą genetyczną bydła jest wrodzony niedobór leukocytarnych cząstek adhezyjnych – **BLAD** (*Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency*). Znany jest również jako wrodzony brak odporności. BLAD jest letalną chorobą genetyczną o recesywnym charakterze dziedziczenia (Kehrli i in., 1992). Występuje u bydła rasy holsztyńsko-fryzyjskiej (hf). Podłoża genetycznego tej choroby dopatruje się w mutacji punktowej (A>G) w pozycji 383, w genie (*CD18*), kodującym podjednostkę leukocytarnych receptorów (β_2 integryn), zlokalizowanym w chromosomie pierwszym (Shuster i in., 1992). Prawidłowy gen *CD18* bydła określany jest jako TL, a zmutowany jako BL. Pojawienie się u cieląt mutacji w formie homozygotycznej BL/BL powoduje, że osobniki takie charakteryzują się brakiem odporności, a z tego powodu często cierpią na nawracające infekcje bakteryjne, owrzodzenia, zapalenia przewodu pokarmowego, infekcje układu oddechowego, biegunki. Objawy te przyczyniają się do opóźnionego wzrostu i rozwoju cieląt oraz ich wczesnej śmierci. Większość cieląt obarczonych

BLAD umiera przed ukończeniem pierwszego roku życia, nieliczne dożywają 2 lat (Akyüz i Ertuğrul, 2006; Oner i in., 2006; Yathish i in., 2010; Zhang i in., 2012). Ze względu na fakt, że u heterozygot nie obserwuje się fenotypowych objawów upośledzenia funkcji układu odpornościowego, rozpoznanie występowania mutacji BLAD w populacji jest możliwe m.in. poprzez kojarzenie ze sobą heterozygotycznych nosicieli zmutowanego allelu BL. Zaobserwowano, że nosiciele tej mutacji często charakteryzują się większą wartością hodowlaną niż zwierzęta o prawidłowym genotypie. W badaniach przeprowadzonych na 587 chińskich bykach rasy holsztyńskiej wykazano, że 8 osobników jest heterozygotycznymi nosicielami zmutowanego genu BL (Zhang i in., 2012). W innych badaniach analizy przeprowadzono na 170 krowach i wykazano, że zmutowanym genem BL było obarczonych 9 sztuk (Oner i in., 2010). Z kolei, Akyüz i in. (2010) stwierdzili, że w badanej przez nich grupie 136 krów mutacja BLAD występowała z częstotliwością 2,2%. Yathish i in. (2010) objęli badaniem 55 cieląt rasy hf, dwa spośród nich były nosicielami heterozygotycznego wariantu zmutowanego genu (BL/TL), a jedno cielę było obciążone BLAD (BL/BL). W Polsce defekt BLAD znacząco wpłynął na wyniki hodowli w latach 90. XX w. Obecnie wśród buhajów prowadzony jest monitoring nosicielstwa zmutowanego genu, co może zapobiec ponownemu rozprzestrzenieniu się tej choroby w polskiej populacji bydła rasy holsztyńsko-fryzyjskiej.

CVM (*Complex Vertebral Malformation*), czyli zespół deformacji kręgow to wrodzona choroba, dziedziczona autosomalnie recesywnie u bydła rasy holsztyńskiej. Typowymi objawami CVM są zmiany, dotyczące układu kostnego. Cielęta martwo urodzone, a także płody poronione przed 260. dniem ciąży odznaczają się skróconym odcinkiem szyjnym i piersiowym kręgosłupa, zeszywnieniem śródstopia, śródreżca i nadgarstków, usztywnieniem i wykręceniem pęcin, nieprawidłowym połączeniem żeber z kręgami, czy brakiem niektórych kręgów. Anomalie związane z CVM mogą dotyczyć również układu oddechowego, krwionośnego i powodować m.in. wady serca. Chore cielęta zwykle rodzą się martwe. Ponadto, CVM może również powodować wewnątrzma-

ciczne zamieranie zarodków oraz poronienia w różnym okresie ciąży (Adamov i in., 2014; Ghanem i in., 2008; Malher i in., 2006). Podłożem molekularnym CVM jest substytucja G/T w genie *SLC35A3*, powodująca zamianę waliny na fenyloalaninę w pozycji 180. aminokwasowej (Ruś i Kamiński, 2007). W 2006 r. Thomsen i in. stwierdzili, że podłożem genetycznym CVM jest mutacja zmiany sensu G>T w pozycji 559 genu *SLC35A3*. Skutkiem pojawienia się tej mutacji jest zamiana aminokwasu waliny na fenyloalaninę w łańcuchu peptydowym, co z kolei prowadzi do zaburzeń rozwoju szkieletu płodu. Nosicielami zmutowanego genu są w większości wybitne pod względem reprodukcyjnym buhaje, u których nie obserwuje się negatywnych skutków tej wady. Buhaje, będące nosicielami mutacji sprawczej CVM, oznaczają się symbolem CV, a osobniki wolne od tej mutacji symbolem TV (Adamov i in., 2014; Ghanem i in., 2008). Ze względu na duże znaczenie gospodarcze CVM, identyfikacja tego defektu jest częstym tematem badań. Celem badań Ruś i Kamińskiego (2007) było określenie rzeczywistej częstości mutacji CVM w polskiej populacji bydła rasy holsztyńsko-fryzyjskiej. Materiał do badań pozyskano od 202 byków, których nasienie było wykorzystywane przez stacje sztucznej inseminacji oraz 403 byków spoza stacji. Spośród wszystkich przebadanych byków, 150 było heterozygotami (T>G). Stwierdzono, że technika PCR-SSCP może być stosowana w powszechnych badaniach przesiewowych, mających na celu zmniejszenie częstości występowania CVM. Zhang i in. (2012) poddali badaniu 587 byków rasy holsztyńskiej. Stwierdzono, że heterozygotycznymi nosicielami mutacji CV było 56 osobników, co stanowiło 9,54%. Inne wyniki badań wskazują, że 26 z 200 krów uczestniczących w badaniu było nosicielami CVM (Ghanem i in., 2008). Adamov i in. (2014) prowadzili badania w grupie 84 krów i 6 buhajów rasy hf z kilku gospodarstw w Macedonii. Wśród 90 przebadanych osobników zidentyfikowano dwie krowy, będące nosicielkami mutacji CV. Żaden byk nie był nosicielem defektu CVM. Badania prowadzone na 1823 (w tym 1268 młodych) polskich bykach rasy hf wykazały, że nosicielami CVM były aż 303 byki. 61,90% nosicieli genu CV to byki młode. Wysoki odsetek nosicieli CVM

w grupie młodych byków skłania do realizacji strategii badań przesiewowych w tej grupie. Jest to szczególnie istotne ze względu na możliwość ograniczenia ilości buhajów, będących nosicielami genu CV, od których potencjalnie można pozyskać nasienie do inseminacji (Ruś i in., 2013).

DUMPS (*Deficiency of Uridine Monophosphate Synthase*) to letalna recesywna mutacja genu syntetazy monofosforanu urydyny, czyli enzymu, odgrywającego kluczową rolę w syntezie DNA i RNA. Występuje u bydła czerwono-białego i czarno-białego rasy hf. Mutacja DUMPS jest najbardziej znaną chorobą genetyczną bydła, prowadzącą do poronień. Obecność mutacji oznacza się symbolem DP (Kamiński i in., 2005; Kaczmarowski, 2006). Zarodki homozygot DP/DP obumierają po kilku dniach od zacielenia, natomiast heterozygoty nie wykazują żadnych fenotypowych objawów obecności zmutowanego genu. Podłożem genetycznym DUMPS jest mutacja punktowa w genie, zlokalizowanym na pierwszym autosomalnym chromosomie. W 405 kodonie aminokwasowym dochodzi do substytucji C>T, a w jej efekcie zamiany argininy na kodon Stop, kończący syntezę białka. Skutkiem tej zamiany jest więc utrata aktywności syntazy urydynomonofosforanu (Schwenger i in., 1993; Kamiński i in., 2005; Kaczmarowski, 2006). W badaniach, przeprowadzonych na 2209 osobnikach polskiej rasy holsztyńskiej, wśród których dominującą grupę stanowiły młode byki, nie stwierdzono obecności mutacji DL. Świadczy to o dużej skuteczności programów, mających na celu eliminację nosicieli mutacji DL z polskiej hodowli bydła (Kamiński i in., 2005).

Defekty genetyczne u koni

Hiperkaliemiczne porażenie okresowe, czyli **HYPP** (*Hypercalemic Periodic Paralysis*) to choroba genetyczna, uwarunkowana genem autosomalnym dominującym. Dotyka ona takie rasy koni, jak: Quarter Horse, Paint Horse, Appaloosa oraz inne, będące potomkami ogiera Impressive, za przyczyną którego defekt HYPP rozprzestrzenił się na całym świecie. HYPP ma łagodny przebieg w przypadku heterozygot, zaś u homozygot objawy pojawiają się już w okresie neonatalnym. Okres życia źrebiąt z homozygotycznym wariantem alleli w 50% nie przekracza

pierwszego roku życia, a około 30% dożywa 5 lat (Bowling, 1996). Przyczyną choroby jest mutacja punktowa w genie kodującym podjednostkę alfa kanału sodowego mięśni szkieletowych (*SCN4A*). Mutacja ta jest jednonukleotydową substytucją G>C w pozycji 4248. W konsekwencji dochodzi do podstawienia w łańcuchu białkowym kanału sodowego – leucyny zamiast fenyloalaniny, a w jego następstwie zmiany konformacji białka błonowego i zmian w przepuszczalności pompy sodowo-potasowej (O'Rourke i in., 2006; NCBI NM_001081761.1). Najczęstszym objawem HYPP jest ogólne osłabienie. Ponadto, obserwuje się również skurcze czy drżenie mięśni, a do powikłań HYPP zagrażających życiu należą – ryzyko uduszenia, spowodowane skurczem krtani czy arytmia serca. W USA przeprowadzono badania na 51 koniach rasy Quarter horse, będących potomkami ogiera Impressive. Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że 43 konie były homozygotami recesywnymi (N/N, 84,3%), siedem heterozygotami (N/H, 13,7%) i jeden homozygotą dominującą (H/H, 2%) (Riojas-Valdés i in., 2014). Badania, mające na celu określenie frekwencji zmutowanych alleli, są prowadzone głównie na koniach z terenu USA ze względu na dużą popularność rasy Quarter horse na tym terenie. W Polsce nie jest znana dokładna liczba koni tej rasy, nie wiadomo też, czy wśród koni hodowanych w naszym kraju znajdują się potomkowie ogiera Impressive, obciążeni defektem genetycznym, odpowiedzialnym za HYPP. Jednak, laboratoria genetyczne umożliwiają hodowcom identyfikację mutacji odpowiedzialnej za ten defekt.

SCID (*Severe Combined Immunodeficiency*), czyli zespół złożonego niedoboru odporności to najwcześniej identyfikowany recesywny defekt autosomalny u koni (Perryman i Torbeck, 1980). Defekt ten dotyczy koni czystej krwi arabskiej oraz ich krzyżówek i jest śmiertelny w swoim przebiegu. Z powodu braku funkcjonowania układu immunologicznego, źrebięta dotknięte SCID są bardzo podatne na infekcję i zwykle nie dożywają 5. miesiąca życia. Typowymi objawami SCID są zakażenia oportunistyczne oraz infekcje wirusowe; dotyczą one głównie górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Przyczyną defektu SCID jest delecja pięciu par zasad w genie *DNA-PKcs*. Delecja ta powoduje przesunięcie

ramki odczytu w pozycji 3155 transkryptu, powodując tym samym utratę 967 aminokwasów i powstanie nieaktywnego enzymu. Efektem tych zmian są zaburzenia w produkcji limfocytów B i T (Ząbek i in., 2013). W badaniach, prowadzonych pod koniec XX w. oszacowano częstość występowania allelu SCID u 250 koni arabskich z terenu USA; wynosiła ona 8,4% (Bailey, 1998). U 105 koni z Wielkiej Brytanii frekwencja ta wynosiła natomiast 2,8% (Swinburne i in., 1999), a u polskich koni arabskich nie stwierdzono obecności zmutowanego allelu SCID (Terry i in., 1999). Aktualna strategia hodowlana, w szczególności w przypadku koni czystej krwi arabskiej, zaleca hodowcom testy genetyczne, które pomogą zminimalizować lub wyeliminować występowanie recesywnych chorób genetycznych w hodowli wybitnych ras koni. W przypadku SCID, oprócz ogierów powinny być testowane również klacze zanim wejdą do hodowli. Badaniami należy objąć jednocześnie reproduktory pochodzące z importu oraz ich nasienie w celu uniknięcia wprowadzenia mutacji do populacji krajowej.

Defekty genetyczne u trzody chlewnej

Zespół stresu świń, określane również mianem gorączki złośliwej – **PSS** (*porcine stress syndrome*) jest chorobą genetyczną, prowadzącą do zaburzeń metabolicznych u trzody chlewnej. Zewnętrznym objawem tej choroby jest podwyższona temperatura ciała, arytmia serca i naczyń, głęboki i szybki oddech, sztywnienie kończyn, zaczerwienienie skóry w postaci plam w okolicach podbrzusza i uszu. Zespół PSS może doprowadzić do nagłej śmierci świni. Przyczyną tej wady jest mutacja (C>T), zidentyfikowana w 1843 pozycji nukleotydowej genu receptora rianodynowego *RYR-1*, powodującego zamianę argininy w cysteinę w pozycji 615 łańcucha polipetydowego. Gen *RYR-1*, zaliczany do tzw. genów głównych, które w wysokim stopniu oddziałują na tę cechę, u trzody chlewnej wpływa na podatność na stres, jakość mięsa oraz cechy reprodukcyjne. Dlatego też, monitorowanie w populacji i wyeliminowanie „wadliwego wariantu” genu *RYR-1* jest elementem programów hodowlanych w wielu krajach, również w Polsce (Korwin-Kossakowska, 2010; Cedillo-Rosales i in., 2010; Riojas-Valdés i in., 2005). Celem badań Bogdzińskiej i Ossowskiej (2006) było

określenie zależności pomiędzy genotypami pod względem genu *RYR-1* a wybranymi cechami użytkowości rozplodowej świń ras wielka biała polska (wbp) i polska biała zwisłoucha (pbz). Badania przeprowadzono na grupie 48 loch i 5 knurów rasy wbp i 65 lochach rasy pbz. Stwierdzono, że w badanej populacji świń rasy wbp wszystkie osobniki były homozygotami dominującymi. 64,62% osobników rasy pbz to homozygoty dominujące, a pozostałe 35,38% to heterozygoty pod względem genu *RYR1*. Pozwala to stwierdzić, że rasa pbz jest częściej obciążona wadliwym allelem niż rasa wbp, co może być cenną informacją dla hodowców trzody chlewnej. Z badań przeprowadzonych na 77 meksykańskich świniami wynika, że u 23 (29,9%) osobników stwierdzono obecność wadliwego allelu, z czego 26% było heterozygotycznymi nosicielami, a 3,9% homozygotami recesywnymi chorymi na PSS. Pozostałe 54 świnie miały genotyp homozygoty dominującej i nie wykazywały żadnych objawów choroby (Riojas-Valdés i in., 2005). Cedillo-Rosales i in. (2010) wykorzystali do badań materiał pobrany od 220 świń; 30 osobników należało do pokolenia rodzicielskiego, a pozostałe 190 do pokolenia F1. Obliczono frekwencję poszczególnych genotypów, wynosiła ona: 0,75 dla NN, 0,24 dla Nn i 0,01 dla nn (3. osobnika z F1), a frekwencja poszczególnych alleli: N= 0,87 i n=0,13.

W populacji trzody chlewnej stwierdzono obecność mutacji w sekwencji genu kodującego miostatynę (*MSTN*), czyli białko odpowiedzialne m.in. za rozwój embrionalny czy regulację wzrostu mięśni. Nieprawidłowości w genie *MSTN* prowadzą do zaburzenia funkcjonalności miostatyny, co u zwierząt zazwyczaj objawia się podwójnym umięśnieniem. Zidentyfikowano 15 miejsc polimorficznych, w regionie promotora: 435G/A, 447A/G, 879T/A, w intronie 1: 1735G/A, 1738dupA, 1968C/T, 2412G/C, 3071G/A, a w intronie 2: 4315C/T, 4408delA, 5105A/G, 5123A/G, 5654C/T, 5736A/G (Stefaniuk i in., 2014). Wykazano, że SNP w regionie promotora *MSTN* (435G/A, 447A/G) mają wpływ na tempo wzrostu świń rasy Duroc: osobniki o genotypie AA/GG charakteryzował znacznie mniejszy dobowy przyrost masy ciała oraz istotnie mniejsza końcowa masa ciała niż osobniki o genotypie GG/AA (Tu in., 2012). Duża frekwencja substytucji 447A/G (0,82)

u osobników mięsnej rasy Pietrain sugeruje powiązanie dobrego umięśnienia tej rasy z tą substytucją. Dodatkowo stwierdzono, że stężenie miostatyny jest wyższe u homozygot GG, co może wynikać z dominującego dziedziczenia tego genu (Li i in., 2006). W przeciwieństwie do opisanych powyżej zaburzeń, zmiany w sekwencji genu *MSTN* mogą mieć pozytywny wpływ na hodowlę, a ich obecność jest pożądana przez hodowców trzody chlewnej.

Defekty genetyczne owiec i kóz

Hypotrichosis, czyli wrodzony częściowy lub całkowity brak owłosienia to defekt genetyczny ssaków, w tym m.in. człowieka, myszy, psa, owcy. Gen *hairless* (*hr*) jest dziedziczony w sposób recesywny. Badania sekwencji genu *hr* prowadzono na gatunku Valle del Belice, sycylijskiej owcy hodowlanej. W sekwencji genu *hr* stwierdzono obecność następujących mutacji: transwersji A/T w pozycji 739, tranzycji G/A w pozycji 823 i C/T w pozycji 1312, które są przyczyną zamiany aminokwasów w pozycjach 247 (Thr/Ser), 275 (Ala/Thr) i 438 (Gin/Stop). Stwierdzono, że mutacja w pozycji 1312, a w konsekwencji wprowadzenie kodonu Stop przyczynia się do zaburzeń metabolicznych i braku owłosienia. Pozostałe dwie mutacje są ściśle związane z brakiem włosów u owiec, jednak nie można ich nazwać mutacjami sprawczymi tego defektu (Finocchiaro i in., 2003).

Innym genami, które mogą mieć istotny wpływ na ważne z ekonomicznego punktu widzenia cechy użytkowe owiec są geny kodujące kalpainę i kalpastynę (*CAST*). Są to geny, których produkty ekspresji mogą mieć wpływ na jakość mięsa. Kalpaina są endogennymi proteazami sarkoplazmatycznymi, które są zależne od stężenia Ca^{2+} oraz ich endogenne inhibitora – kalpastyny. Kalpaina odrywają istotną rolę w trakcie wzrostu mięśni, podczas ich zaniku, a także w dojrzewaniu poubojowym mięsa. Z kolei, kalpastyna ma istotne znaczenie w procesie formowania się mięśni oraz ich poubojowego rozpadu. Dodatkowo, poprzez hamowanie aktywności kapalin wpływa na proces kruszenia mięsa podczas dojrzewania. Z tego względu gen *CAST* został uznany za gen kandydujący dla cech jakości mięsa owczego. Dodatkowo, wykazano jego związek z masą ciała przy urodzeniu oraz tempem wzrostu do momentu

odsadzenia, a także w poszczególnych okresach życia jagniąt. Dzięki zastosowaniu techniki PCR-RFLP z użyciem dwóch enzymów restrykcyjnych (*MspI*, *NcoI*) opisano dwa polimorficzne warianty genu *CAST*: odpowiednio M i N, które potencjalnie wpływają na jakość mięsa. Badania te są szczególnie istotne ze względu na mięsny kierunek użytkowania owiec (Szkudlarek-Kowalczyk i in., 2011; Kolenda i in., 2013). Szkudlarek-Kowalczyk i in. (2011) prowadzili badania, mające na celu określenie polimorfizmu genu kalpastatyny. Obiektem badawczym było 206 owiec rasy merynos polski, pochodzących z 6 stad. Wykazano, że częstość allelu *M/MspI* wyniosła średnio 84,5%, natomiast allelu *M/NcoI* – 99,5%. Tak wysoka częstość alleli, mających potencjalnie wpływ na jakość mięsa owczego, to dobry prognostyk do dalszych badań.

Defekt syntezy tyreoglobuliny (Tg) u kóz to wrodzone zaburzenie, powodujące wole i niedoczynność tarczycy. Dziedziczony jest w sposób recesywny autosomalny, objawiając się powiększonym wolem. Van Ommen (1989) za przyczynę tego defektu uznał substytucje C>T w pozycji 537 egzonu 5 genu *Tg*. Efektem tej substytucji jest zmiana aminokwasowa seryny na leucynę. W badaniach prowadzonych na grupie holenderskich kóz mutacja sprawcza (C>G) defektu syntezy tyreoglobuliny została zidentyfikowana w egzonie 8 genu *Tg* i spowodowała zamianę tyrozyny w kodon Stop w 296 pozycji aminokwasowej (Veenboer i de Vijlder, 1993).

Podsumowanie

Zmiany o charakterze polimorfizmów i mutacji, obserwowane w materiale genetycznym mają wpływ na ekspresję i funkcje białek, a tym samym na podatność na choroby wielu gatunków zwierząt gospodarskich. Różnice mają postać jednonukleotydowych substytucji, insercji, delecji pojedynczych nukleotydów lub całych genów. Zmiany te powodują przesunięcie ramki odczytu, zamianę aminokwasów, przedwczesne zakończenie translacji, a nawet utratę całego egzonu lub genu u osobników obciążonych mutacją. Czynniki te mogą spowodować utratę funkcjonalności białka lub zatrzymać jego syntezę. Poznanie podłoża molekularnego chorób genetycznych, w szczególności wielogenowych, jest niejednokrotnie trudne.

W pracy dokonano przeglądu defektów genetycznych u najważniejszych gatunków zwierząt gospodarskich. Znajomość genetycznych podstaw chorób zwierząt gospodarskich znacznie ułatwia ich selekcję w stadach hodowlanych. Dotychczasowa wiedza i techniki inżynierii genetycznej pozwalają zapobiec znacznym stratom ekonomicznym, wynikającym z pojawienia się w hodowli zwierząt, obciążonych nieuleczalnym defektem genetycznym. Stąd też, rosnące zainteresowanie badaniami genetycznymi zwierząt gospodarskich. Poznanie aspektów fizjologicznych, morfologicznych czy biochemicznych wielu defektów genetycznych zwierząt nie jest wystarczające, gdyż dopiero poznanie ich podłoża genetycznego daje możliwość opracowania skutecznych metod diagnostycznych i terapeutycznych.



Fot. A. Miejski

Tabela 1. Przykłady najczęstszych defektów genetycznych wybranych zwierząt gospodarskich
(opracowanie własne)

Table 1. The most common genetic defects in some farm animals (the author's own compilation)

Gatunek <i>Species</i>	Choroba/defekt genetyczny <i>Disease/genetic defect</i>	Symbol genu <i>Gene symbol</i>	Mutacja <i>Mutation</i>	Autorzy <i>Authors</i>
Bydło <i>Cattle</i>	BLAD	<i>CD18</i>	383A>G	Zhang i in., 2012; Oner i in., 2010; Akyüz i in., 2010; Yathish i in., 2010
	CVM	<i>SLC35A3</i>	559G>T	Zhang i in., 2012; Ghanem i in., 2008; Adamova i in., 2014;
	DUMPS	<i>UMPS</i>	C>T, w 405 kodonie aminokwasowym <i>C>T in amino acid codon 405</i>	Kamiński i in., 2005; Poli i in., 1996; Gaur i in., 2013
	glikogenoza typu V <i>glycogen storage disease type V</i>	<i>PYGM</i>	C>T, 489 Arg>Trp	Tsujino i in., 1996
Koń <i>Horse</i>	HYPP	<i>SCN4A</i>	4248G>C	Riojas-Valdés i in., 2014; Traver i Horton, 2011
	HERDA	<i>PPIB</i>	G>A w 115 kodonie aminokwasowym <i>G>A in amino acid codon 115</i>	Grady i in., 2009; White i in., 2004; Badial i in., 2014
	SCID	<i>DNA-PKcs</i>	delecja 5 pz i utrata 967 aminokwasów <i>5 bp deletion and loss of 967 amino acids</i>	Ząbek i in., 2013; Swinburne i in., 1999; Terry i in., 1999
Świnia <i>Pig</i>	PSS	<i>RYR-1</i>	1843C>T	Cedillo-Rosales i in., 2010; Riojas-Valdés i in., 2005; Stefaniuk, 2014; Li i in., 2006
	hipercholesterolemia <i>hypercholesterolemia</i>	<i>LDLR</i>	250C>T, 84 Arg>Cys	Grunwald i in., 1999
Owca <i>Sheep</i>	wrodzony częściowy lub całkowity brak owłosienia <i>congenital hypotrichosis, partial or complete</i>	<i>Hr</i>	739A>T, 823G>A, 1312C>T,	Finocchiaro i in., 2003
	porfiria skórna późna – PCT <i>porphyria cutanea tarda</i>	<i>UROD</i>	C>T, 131 Leu>Pro	Nezamzadeh i in., 2005
Koza <i>Goat</i>	niedoczynność tarczycy <i>hypothyroidism</i>	<i>Tg</i>	537C>T w egzonie 5 (Ser>Leu); C>G w egzonie 8 (296 Tyr>STOP) <i>537C>T in exon 5 (Ser>Leu); C>G in exon 8 (296 Tyr>STOP)</i>	Van Ommen in., 1989; Veenboer i de Vijlder, 1993
	mukopolisacharydoza typu III <i>mucopolysaccharidosis type III</i>	<i>GNS</i>	C>T, 102 Arg>Stop	Cavanagh i in., 1995

Literatura

- Adamov N., Mitrov D., Esmerov I., Dovc P. (2014). Detection of recessive mutations (BLAD and CVM) in Holstein-Friesian cattle population in republic of Macedonia. *Mac. Vet. Rev.*, 37 (1): 61–68.
- Akyüz B., Ertuğrul O. (2006). Detection of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) in Turkish native and Holstein cattle. *Acta Vet. Hung.*, 54 (2): 173–178.
- Akyüz B., Ertuğrul O., Ağaoğlu Ö.K. (2010). Detection of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) allele in Holstein cows reared in Kayseri vicinity. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.*, 16 (2): 519–521.
- Andersson L. (2001). Genetic dissection of phenotypic diversity in farm animals. *Nature Rev. Genet.*, 2 (2): 130–138.
- Badial P.R., Oliveira-Filho J.P., Winand N.J., Borges A.S. (2014). Allele frequency of hereditary equine regional dermal asthenia in American Quarter horses in Brazil determined by quantitative real-time PCR with high resolution melting analysis. *Vet. J.*, 199 (2): 306–307.
- Bailey E. (1998). Odds on the FAST gene. *Genome Res.*, 8 (6): 569–571.
- Bogdzińska M., Ossowska A. (2006). Identyfikacja genu *RYRI* u świń oraz jego wpływ na użytkowość rozplodową. *Pr. Kom. Nauk Rol. Biol. BTN*, 60: 7–14.
- Bowling A.T. (1996). *Horse genetics*. CAB International, UK, pp. 99–100.
- Braunschweig M.H. (2010). Mutations in the bovine *ABCG2* and the ovine *MSTN* gene added to the few quantitative trait nucleotides identified in farm animals: a mini-review. *J. Appl. Genet.*, 51 (3): 289–297.
- Cavanagh K.T., Leipprandt J.R., Jones M.Z., Friderici K. (1995). Molecular defect of caprine N-acetylglucosamine-6-sulphatase deficiency. A single base substitution creates a stop codon in the 50-region of the coding sequence. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 18: 96.
- Cedillo-Rosales S., Galán-Alejo L.C., Riojas-Valdés V.M. (2010). Association among ryanodine receptor and insulin-like growth factor genes with production traits in a commercial type swine population from Mexico. *J. Anim. Vet. Adv.*, 9 (3): 639–642.
- Finocchiaro R., Portolano B., Damiani G., Caroli A., Budelli E., Bolla P., Pagnacco G. (2003). The hairless (hr) gene is involved in the congenital hypotrichosis of Valle del Belice sheep. *Genet. Sel. Evol.*, 35: S147–S156.
- Gaur U., Sathe T.G., Roy A., Patel R.K., Sunkara P.S.S. (2013). First case of genetic polymorphism in uridine monophosphate synthase gene in an Indian Holstein bull. *Int. J. Vet. Sci.*, 2 (1): 32–34.
- Ghanem M.E., Akita M., Suzuki T., Kasuga A., Nishibori M. (2008). Complex vertebral malformation in Holstein cows in Japan and its inheritance to cross-bred F1 generation. *Anim. Reprod. Sci.*, 103 (3): 348–354.
- Grady J.G., Elder S.H., Ryan P.L., Swiderski C.E., Rashmir-Raven A.M. (2009). Biomechanical and molecular characteristics of hereditary equine regional dermal asthenia in Quarter Horses. *Vet. Dermatol.*, 20 (5–6): 591–599.
- Grunwald K.A.A., Schueler K., Uelmen P.J., Lipton B.A., Kaiser M. i in. (1999). Identification of a novel Arg/Cys mutation in the LDL receptor that contributes to spontaneous hypercholesterolemia in pigs. *J. Lipid. Res.*, 40: 475–485.
- Kaczmarowski M. (2006). Przyczyny zamieralności zarodków i płodów u bydła. *Życie Wet.*, 81 (10): 658–661.
- Kamiński S., Grzybowski G., Prusak B., Ruś A. (2005). No incidence of DUMPS carriers in Polish dairy cattle. *Appl. Genet.*, 46: 395–397.
- Kehrli M.E. Jr., Shuster D.E., Ackermann M.R. (1992). Leukocyte adhesion deficiency among Holstein cattle. *The Cornell Vet.*, 82 (2): 103.
- Kolenda M., Wojciechowska A., Grochowska E., Mroczkowski S. (2013). Związek polimorfizmów wybranych genów z cechami użytkowości mięsnej owiec. *Wiad. Zoot.*, LI, 1: 101–106.
- Korwin-Kossakowska A. (2010). Selekcja genomowa w hodowli trzody chlewnej. *infoPOLSUS*, 10: 5–9.
- Li X.L., Wu Z.L., Liu Z.Z., Gong Y.F., Zhou R.Y., Zheng G.R. (2006). SNP identification and analysis in part of intron 2 of goat *MSTN* gene and variation within and among species. *J. Heredity*, 97 (3): 285–289.
- Malher X., Beaudeau F., Philipot J.M. (2006). Effects of sire and dam genotype for complex vertebral malformation (CVM) on risk of return-to-service in Hol-

- stein dairy cows and heifers. *Theriogenology*, 65 (6): 1215–1225.
- Nezamzadeh R., Seubert A., Pohlenz J., Brenig B. (2005). Identification of a mutation in the ovine uroporphyrinogen decarboxylase E.M. Ibeagha-Awemu i in.: Disease-associated DNA polymer-phisms in farm animals 243 123(UROD) gene associated with a type of porphyria. *Anim. Genet.*, 36: 297–302; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_001081761.1
- Oner Y., Keskin Z.A., Elmaci C. (2010). Identification of BLAD, DUMPS, CitruUinamia and Factor XI deficiency in Holstein cattle in Turkey. *Asian J. Anim. Vet. Adv.*, 5 (1): 60–65.
- O'Rourke B.A., Dennis J.A., Healy P.J. (2006). Internal restriction sites: quality assurance aids in genotyping. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 18: 195–197.
- Perryman L.E., Torbeck R.L. (1980). Combined immunodeficiency of Arabian horses: confirmation of autosomal recessive mode of inheritance. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 176 (11): 1250–1251.
- Poli M.A., Dewey R., Semorile L., Lozano M.E., Albarino C.G., Romanowski V., Grau O. (1996). PCR screening for carriers of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) and uridine monophosphate synthase (DUMPS) in Argentine Holstein cattle. *Zentralbl Vet., Series A*, 43 (3): 163–168.
- Riojas-Valdés V.M., Canales-Zambrano J.C., Gómez-de la Fuente J.C., Dávalos-Aranda G., Hernández-Vidal G., Salinas-Meléndez J.A. (2005). Frecuencia alélica del síndrome de estrés porcino en Nuevo León, mediante análisis PCR-RFLP allele frequency of porcine stress syndrome in Nuevo Leon by PCR-RFLP analysis. *Vet. Méx.*, 36, 3.
- Riojas-Valdés V.M., Zamora-Avila D.E., Hernandez-Escareño J.J., Marroquín-Cardona A., Picón-Rubio F.J., Villarreal-Villarreal J.P., Ávalos-Ramírez R. (2014). Allele frequency of hyperkalemic periodic paralysis (HYPP) in quarter horses from Mexico. *African J. Biotechnol.*, 13 (12): 1323–1326.
- Ruść A., Kamiński S. (2007). Prevalence of complex vertebral malformation carriers among Polish Holstein-Friesian bulls. *J. Appl. Genet.*, 48 (3): 247–252.
- Ruść A., Hering D., Puckowska P., Barcewicz M., Kamiński S. (2013). Screening of Polish Holstein-Friesian bulls towards eradication of Complex Vertebral Malformation (CVM) carriers. *Pol. J. Vet. Sci.*, 16 (3): 579–581.
- Schwenger B., Schöber S., Simon D. (1993). DUMPS cattle carry a point mutation in the uridine monophosphate synthase gene. *Genomics*, 16 (1): 241–244.
- Shuster D.E., Kehrli M.E., Ackermann M.R., Gilbert R.O. (1992). Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc. National Academy of Sciences*, 89 (19): 9225–9229.
- Stefaniuk M., Kaczor U., Kulisa M. (2014). Polimorfizm genu miostatyny (*MSTN*) u zwierząt domowych. *Post. Hig. Med. Dośw. (online)*, 68: 633–639 e-ISSN 1732–2693.
- Swinburne J., Lockhart L., Scott M., Binns M.M. (1999). Estimation of the prevalence of severe combined immunodeficiency disease in UK Arab horses as determined by a DNA-based test. *Vet. Rec.*, 145 (1): 22–23.
- Szkudlarek-Kowalczyk M., Wiśniewska E., Mroczkowski S. (2011). Polimorfizm genu kalpastatyny w populacji owiec rasy merynos polski. *Rocz. Nauk. Zoot.*, 38, 1: 29–34.
- Świtoński M. (2008). Postępy genomiki zwierząt domowych. *Nauka*, 1: 27–43.
- Terry R.R., Cholewinski G., Cothran E.G. (1999). Absence of the severe combined immunodeficiency disease gene among Arabian horses in Poland. *J. Appl. Genet.*, 40, 39.
- Thomsen B., Horn P., Panitz F., Bendixen E., Petersen A.H., Holm L.E., Bendixen C. (2006). A missense mutation in the bovine *SLC35A3* gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation. *Genome Res.*, 16 (1): 97–105.
- Traver S., Horton S. (2011). Development of a robust genetic test for hyperkalemic periodic paralysis (HYPP) in quarter horses. *The FASEB Journal*, 25 (1-Meeting Abstracts), pp. 863–862.
- Tsujino S., Shanske S., Valberg S.J., Cardinet G.H., Smith B.P., DiMauro S. (1996). Cloning of bovine muscle glycogen phosphorylase cDNA and identification of a mutation in cattle with myophosphorylase deficiency, an animal model for McArdle's disease. *Neuromuscular Disorders*, 6 (1): 19–26.
- Tu P.A., Shiao J.W., Ding S.T., Lin E.C., Wu M.C., Wang P.H. (2012). The association of genetic variations in the promoter region of myostatin gene with growth traits in Duroc pigs. *Anim. Biotech.*, 23 (4): 291–298.

White S.D., Affolter V.K., Bannasch D.L., Schultheiss P.C., Hamar D.W., Chapman P.L., Ihrke P.J. (2004). Hereditary equine regional dermal asthenia ('hyperelastosis cutis') in 50 horses: clinical, histological, immunohistological and ultrastructural findings. *Vet. Dermatol.*, 15 (4): 207–217.

Van Ommen G.J.B., Sterk A., Mercken L.O., Arnberg A.C., Baas F., Vijlder J.J. de (1989). Studies on the structures of the normal and abnormal goat thyroglobulin genes. *Biochimie*, 71 (2): 211–221.

Veenboer G.J., Vijlder J.J. de (1993). Molecular basis of the thyroglobulin synthesis defect in Dutch goats. *Endocrinology*, 132.1: 377–381.

Yathish H.M., Sharma A., Kumar V., Jain A., Chakraborty D., Singh A., Tandia M.S., Joshi B.K. (2010). Genetic polymorphism of *CD18* gene in Karan Fries young bull calves using PCR-RFLP analysis. *Current Trends Biotechnol. Pharm.*, 4 (4): 900–907.

Ząbek T., Bugno-Poniewierska M., Gurgul A. (2013). Defekty genów u koni czystej krwi arabskiej – problemy hodowli. *Rocz. Nauk. Zoot.*, 40, 2: 127–132.

Zhang Y., Fan X., Sun D., Wang Y., Yu Y., Xie Y., Zhang Y. (2012). A novel method for rapid and reliable detection of complex vertebral malformation and bovine leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *J. Anim. Sci. Biotech.*, 3: 2–6.

SOME GENETIC DISORDERS IN FARM ANIMALS

Summary

Changes in the nucleotide sequence such as substitutions, deletions or insertions contribute to disorders in the expression of genes. These changes cause protein synthesis and function disorders, which can form the basis of diseases in many livestock species. This paper is a review of the genetic defects in livestock species such as cattle, horse, pig, sheep, and goat. The aim of the study was to characterize the molecular basis of different diseases and understand how to use this knowledge in breeding programmes. This is helpful in eliminating individuals affected by a defective gene, thus reducing losses from the death of sick animals and improving animal welfare. This in turn helps to improve the quality of animal products.



Fot. M. Błaż