

Osnove nasljeđivanja boje dlake pasa

Peleš, Lara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:118755>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ *VETERINARSKA MEDICINA*

DIPLOMSKI RAD

Lara Peleš

Osnove nasljeđivanja boje dlake pasa

Zagreb, 2024.

Lara Peleš

Odjel za animalnu proizvodnju i biotehnologiju

Zavod za uzgoj životinja i stočarsku proizvodnju

Predstojnica: prof. dr. sc. Anamaria Ekert Kabalin

Mentori: prof. dr. sc. Anamaria Ekert Kabalin

izv. prof. dr. sc. Maja Maurić Maljković

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Prof. dr. sc. Velimir Sušić
2. Izv. prof. dr. sc. Sven Menčik
3. Prof. dr. sc. Anamaria Ekert Kabalin
4. Izv. prof. dr. sc. Maja Maurić Maljković (zamjena)

Rad sadržava 37 stranica, 25 slika, 1 tablicu te 23 literaturna navoda.

Želim izraziti duboku zahvalnost svojim mentoricama na pomoći oko izrade ovog diplomskog rada. Vaše stručno vodstvo i korisni savjeti bili su od velike pomoći.

Hvala dragim prijateljima i kolegama koji su mi uljepšali studentske dane, na smijehu i veselju te pomoći i podršci kroz cijeli studij.

Posebno hvala Ivanu, mom partneru, na nevjerojatnom strpljenju, velikoj podršci, pomoći i utjesi. Hvala ti što si bio uz mene, što si me motivirao i vjerovao u mene.

Za kraj, neizmjereno sam zahvalna svojoj obitelji, bez koje danas ne bih bila gdje jesam. Hvala vam što ste mi omogućili sve što mi je trebalo u životu, na bezuvjetnoj ljubavi, podršci i vjeri u mene. Hvala vam što ste me motivirali i gurali kroz cijelo moje školovanje i obrazovanje. Ova diploma jednako je vaša koliko i moja zasluga. Hvala!

KRATICE

α MSH – engl. *Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone*, alfa melanocit stimulirajući hormon

ASIP – engl. *Agouti Signaling Protein*, aguti signalizirajući protein

MC1R – engl. *Melanocortin 1 Receptor*, melanokortin 1 receptor

CBD103 – engl. *Canine Beta-Defensin 103*, pseći beta-defenzin 103

TRP-1 – engl. *Tyrosinase-Related Protein 1*, tirozinazi srodan protein 1

TRP-2 – engl. *Tyrosinase Related Protein 2*, tirozinazi srodan protein 2

MLPH – engl. *Melanophilin Gene*, melanofilinski gen

PMEL – engl. *Premelanosome Protein Gene*, premelanosomski proteinski gen

MITF – engl. *Melanocyte Inducing Transcription Factor*, melanocit-inducirajući transkripcijski faktor

USH2A – engl. *Canine Usherin*, pseći Usherin

TYR – engl. *Tyrosinase Gene*, tirozinaza gen

SLC45A2 – engl. *Solute Carrier Family 45 Member 2*, nosač otopljene tvari obitelji 45 član 2

OCA2 – engl. *Oculocutaneous Albinism Type 2*, okulokutani albinizam tipa 2

CDA – engl. *Colour Dilution Alopecia*, alopecija povezana s razrjeđenjem boje

POPIS PRILOGA

Popis tablica:

Tablica 1. Prikaz poznatih lokusa koji određuju boju dlake pasa

Popis slika:

Slika 1. Osnovni principi nasljeđivanja

Slika 2. Primjer dihibiridnog križanja

Slika 3. Epistaza na primjeru nasljeđivanja boje kod miševa

Slika 4. Sinteza melanina – biokemijski put

Slika 5. Sinteza eumelanina i feomelanina

Slika 6. Uzorci koji nastaju pod utjecajem ASIP gena

Slika 7. Učinci A lokusa na boju dlake – njemački ovčar

Slika 8. *Black and tan* uzorak na dobermanu i rotvajleru

Slika 9. Sivi vuk i aljaški malamut

Slika 10. Australski ovčar i njemački ovčar

Slika 11. Eumelaninska maska

Slika 12. Tigrasti uzorak krzna

Slika 13. Smeđi fenotip kod retrievera i španijela

Slika 14. Sivo-plava boja krzna kod stafordskog bulterijera

Slika 15. Zapadnoškotski bijeli terijer

Slika 16. Varijacije boje kod zlatnih retrievera

Slika 17. Australski ovčar merle fenotipa

Slika 18. Njemačka doga harlekin fenotipa

Slika 19. *Tweed* uzorak dlake u pasa

Slika 20. *Irish spotting* kod bernskog planinskog psa i *piebald* uzorak kod bigla

Slika 21. *Ticking* uzorak kod engleskog pointera

Slika 22. *Roan* uzorak kod engleskog koker španijela

Slika 23. Dalmatinski pas

Slika 24. Bijeli doberman pinč

Slika 25. Alopecija povezana s D lokusom

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA.....	3
2.1. Osnove nasljeđivanja svojstava	3
2.2. Nasljeđivanje boje pasa	6
2.2.1. Melanogeneza	6
2.2.2. Osnovni pigmenti	6
2.2.3. Mehanizam izmjene pigmenata.....	8
2.2.4. Poznati lokusi koji određuju boju dlake pasa.....	9
2.2.4.1. A lokus (engl. <i>Agouti</i>).....	12
2.2.4.2. E lokus (engl. <i>Extension</i>).....	15
2.2.4.3. K lokus (engl. <i>Dominant black</i>).....	16
2.2.4.4. B lokus (engl. <i>Brown</i>).....	17
2.2.4.5. D lokus (engl. <i>Dilution</i>).....	18
2.2.4.6. I lokus (engl. <i>Intensity</i>).....	19
2.2.4.7. M lokus (engl. <i>Merle</i>) i njegovi oblici.....	20
2.2.4.7.1. Oblici merle lokusa: <i>harlequin</i> i <i>tweed</i>	22
2.2.4.8. S lokus (engl. <i>Spotting</i>).....	23
2.2.4.9. T lokus (engl. <i>Ticking and roan</i>)	24
2.2.5. Specifičnosti pojave različite pigmentacije u pojedinih pasmina	26
2.2.6. Najznačajniji zdravstveni poremećaji povezani s pigmentacijom	27
2.2.6.1. Okulokutani albinizam.....	27
2.2.6.2. Alopecija povezana s razrjeđenjem boje (engl. <i>Colour Dilution Alopecia, CDA</i>).....	29
2.2.6.3. Anomalije povezane s merle fenotipom (engl. <i>Merle associated anomalies</i>)	29
3. ZAKLJUČCI.....	31

4. LITERATURA	32
5. SAŽETAK.....	35
6. <i>SUMMARY</i>	36
7. ŽIVOTOPIS.....	37

1. UVOD

Od samih početaka domestikacije divljih životinja, pa tako i pasa, boja krzna nosila je veliku važnost prilikom identifikacije vrste, ili same pasmine. Domestikacija pasa započela je od monomorfne vrste, sivog vuka (lat. *Canis lupus*), čije porijeklo dolazi iz plodnog polumjeseca istočne Azije. Psi su jedna od prvih udomaćenih životinjskih vrsta, te se smatra da je njihova domestikacija započela prije 15 000 – 40 000 godina (KAELIN i BARSH, 2013.). Kao posljedica domestikacije, osim psihičkih i fizioloških promjena, posebno su primjetne morfološke promjene pasa. Najznačajnije promjene uključuju smanjenje veličine životinje, skraćanje njuške i lica te zbijenije zubalo (MOREY, 1992.).

Mnoge domaće pasmine pasa formirane su intenzivnom umjetnom selekcijom kroz stabilizaciju tzv. pogrešnih mutacija kod kojih zbog promjene redoslijeda baza dolazi do zamjene aminokiselina. Prema teoriji populacijske genetike, intenzivna selekcija na određenu mutaciju trebala bi povećati učestalost haplotipa, skupine alela koja se nasljeđuje od jednog roditelja, u kojem je mutacija prisutna, što dovodi do trajnih promjena u genomu (WAYNE i VON HOLD, 2012.).

Dok se varijacije u boji dlake javljaju sasvim prirodno, pojavi novih boja, nijansi i/ili obrazaca rasporeda samih pigmenata uvelike je doprinijelo ljudsko djelovanje, što predstavlja neke od najranijih primjera selekcijskog rada. Boja dlake pasa, kao fenotipsko obilježje, predstavlja jedno od prvih područja istraživanja kada govorimo o genetici pasa. Ljudi su počeli sve više cijeniti rijetke boje ili čak nove obrasce i nijanse za određene pasmine. Takve neobične jedinice prodavale su se po izrazito visokim cijenama. Nadalje, u službenim registrima pojedinih pasmina pasa jasno su naznačene prihvaćene boje dlake određene pasmine, kako bi se sačuvao njihov integritet (BRANCALION i sur., 2021.).

Varijacije u boji dlake pasa proučavaju se već desetljećima, a njihovo razumijevanje puno je kompleksnije od nasljeđivanja boje u nekih drugih životinjskih vrsta. Na razvoj svake jedinice utječu genetika i okoliš, a rezultat njihova međudjelovanja je fenotip ili vanjsko očitovanje svojstava. Genotip nije vidljiv poput fenotipa, već predstavlja ukupni nasljedni materijal. Psi kao vrsta nasljeđuju 39 pari kromosoma (78 kromosoma), gdje jedan par određuje spol životinje (spolni kromosomi), dok se svi ostali nazivaju autosomalni kromosomi, na kojima se, među ostalima, nalaze i geni koji određuju boju i teksturu dlake.

Broj dobro osmišljenih i provedenih istraživanja o osnovama nasljeđivanja boje dlake pasa vrlo je malen. Tek su nedavno, uz pomoć metoda molekularne biologije, ustanovljeni osnovni geni koji određuju navedeno svojstvo, pri čemu postoje različite specifičnosti za pojedine pasmine i/ili kombinacije boja i šara u dlaci. Sve su učestalija i istraživanja kojima se nastoji povezati eventualna predispozicija određenih boja pasa s pojavom pojedinih zdravstvenih poremećaja.

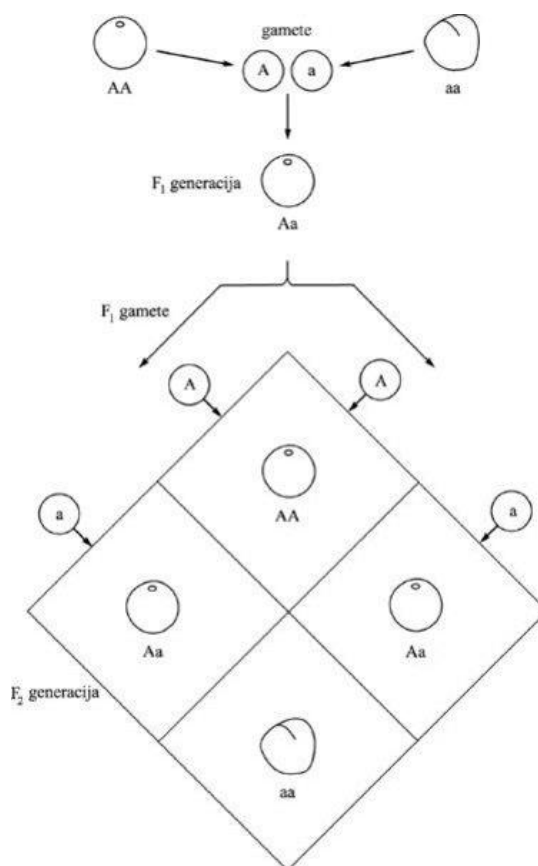
Cilj ovog diplomskog rada je prikazati osnove nasljeđivanja boje dlake pasa kroz opis osnova nasljeđivanja pojedinih svojstava te gena koji sudjeluju u stvaranju boje dlake, kao i obrazaca različite obojanosti krzna koji se pojavljuju. Nadalje, ukratko opisati specifičnosti pojave različite pigmentacije u pojedinih pasmina te dati kratki pregled najznačajnijih zdravstvenih poremećaja povezanih s pigmentacijom.

2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

2.1. Osnove nasljeđivanja svojstava

Utemeljiteljem genetike danas se smatra češki prirodoslovac Gregor Mendel. Mendel je proveo eksperiment s biljkom graška, kojim je spoznao mnoge do tada nepoznate informacije o nasljeđivanju i genetici, iz kojih je formulirao teoriju nasljeđivanja. Kasnije su te spoznaje nazvane Mendelovim zakonima (PAVLICA, 2012.; GAUTAM, 2018.).

U tjelesnim stanicama, aleli za određeni gen se nalaze u paru, ne miješaju se jedan s drugim i ne mogu mijenjati jedan drugoga. Zakon cijepanja ili segregacije se temelji na činjenici da se tijekom mejoze aleli odvajaju jedan od drugoga i razdjeljuju u različite gamete. Tako svaka gameta sadrži po jedan alel svakog lokusa. Principi nasljeđivanja prikazani su na Slici 1.

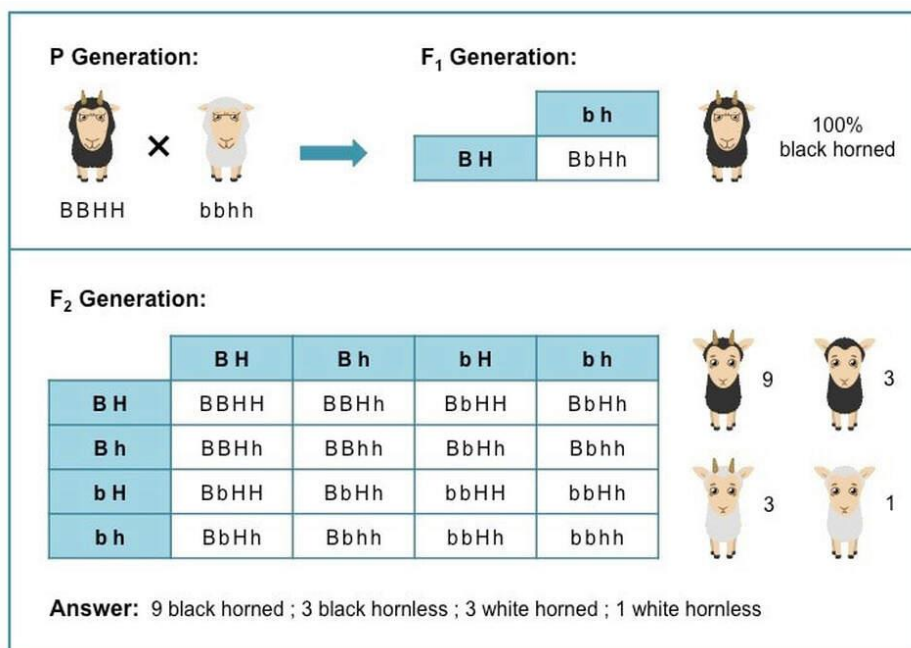


Slika 1. Osnovni principi nasljeđivanja

(izvor: <https://www.enciklopedija.hr/clanak/mendel-gregor>)

Za svako svojstvo organizam nasljeđuje po dva alela, jedan od svakog roditelja. Budući da su aleli od oca i majke često različiti, bitno je razumjeti kakvo je njihovo međudjelovanje te kakav će biti fenotip. Zakon dominantnosti temelji se na spoznaji da su neki aleli dominantni, dok su drugi recesivni. Dominantni alel će uvijek biti onaj koji je fenotipski izražen, dok će recesivni alel biti suprimiran. No, bez obzira što je recesivni alel fenotipski suprimiran i dalje je prisutan u genotipu, što omogućava njegov prijenos i potencijalno ispoljavanje u slijedećoj generaciji. Jedinke koje su fenotipski dominantne, mogu biti homozigotnog (AA) ili heterozigotnog (Aa) genotipa. Pojavom recesivnog homozigota (aa), dolazi do ispoljavanja recesivnog fenotipa.

Pokusom dihibridnog križanja Mendel je utemeljio i zakon neovisne kombinacije. Križajući jedinke koje su se razlikovale u dva svojstva, dokazao je da se svojstva koja se nasljeđuju različitim parom alela kombiniraju neovisno jedan o drugome. Primjer nasljeđivanja u suglasju sa zakonom neovisne kombinacije prikazan je na Slici 2, gdje se prati svojstvo za boju životinje, te svojstvo rogovlja.



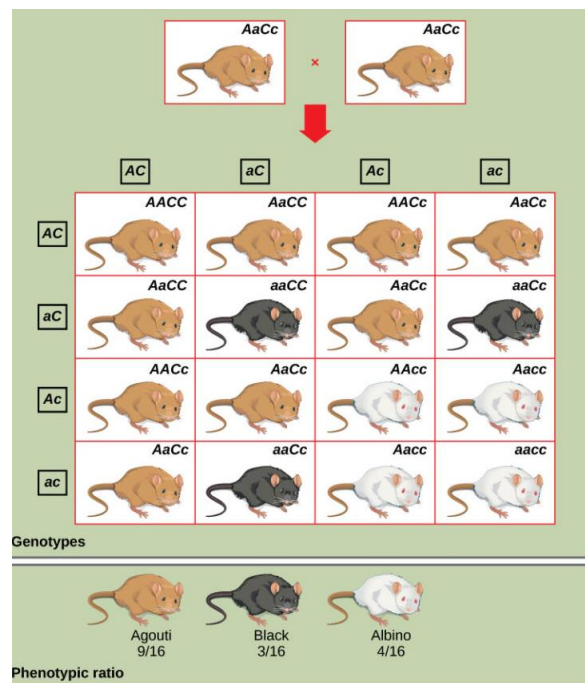
Slika 2. Primjer dihibridnog križanja (izvor: <https://mysciencesquad.weebly.com/ib-hl-102a1-102s1.html>)

Daljnijim istraživanjima otkriveno je da se određene kombinacije alela ne nasljeđuju neovisno jedna o drugoj. Geni koji se nalaze na odvojenim, nehomolognim kromosomima

uvijek će se neovisno kombinirati. Međutim, svaki kromosom sadrži nekoliko stotina linearno organiziranih gena. Geni koji su locirani vrlo blizu na istom kromosomu, vjerojatno će se nasljeđivati kao par.

Iako su Mendelova istraživanja na grašku implicirala da je svako obilježje pod utjecajem isključivo jednog gena, danas je poznato i da više gena zajednički može doprinijeti u konačnom fenotipu određenog svojstva. Takva obilježja nazivamo poligenkim svojstvima. Geni se također mogu međusobno inhibirati, odnosno suprimirati ekspresiju jedan drugoga. Kod epistaze, interakcija između gena je antagonistička, tako da jedan gen maskira ili ometa ekspresiju drugoga. Epistaza je vrlo česti oblik interakcije gena kada govorimo o nasljeđivanju pigmentacije. Aleli koji su maskirani, odnosno suprimirani od strane drugoga, zovemo hipostatskim u odnosu na epistatske alele koji vrše supresiju (PAVLICA, 2012.; WISE i sur., 2013.).

Slika 3 prikazuje epistatički učinak na primjeru nasljeđivanja boje kod miševa, gdje jedan gen (C) maskira ekspresiju drugog gena (A). Kada je dominantni C alel prisutan, dolazi do ekspresije boje krzna. U slučaju njegovog odsutstva (cc), odnosno kada je prisutan samo recesivni alel, ne dolazi do ekspresije boje krzna - pojava albino miša (WISE i sur., 2013.).



Slika 3. Epistaza na primjeru nasljeđivanja boje kod miševa (izvor: WISE i sur., 2013.)

2.2. Nasljeđivanje boje pasa

2.2.1. Melanogeneza

Boja dlake, kože, očiju, nekih unutarnjih membrana i drugih vanjskih tjelesnih pokrivača poput perja, određena je pigmentom melaninom (ITO i WAKAMATSU, 2003.). Kod svih sisavaca i ptica postoje specijalizirane stanice zvane melanociti koje proizvode melanin. Melanociti se razvijaju tijekom embriogeneze unutar ektoderma, odnosno neuralne ploče, pa se može reći da su melanociti usko povezani s drugim stanicama živčanog sustava. Melanociti migriraju iz neuralne ploče tijekom embrionalnog razvoja (SPONENBERG i ROTHSCCHILD, 2001.). Melanin se stvara u celularnim organima, melanosomima, unutar melanocita, putem procesa zvan melanogeneza. Melanosomi se zatim „izbacuju“ u epidermis i dlaku putem egzocitoze, te ulaze u keratinocite, gdje započinje proizvodnja pigmenta melanina (BRANCALION i sur., 2021.). Pigmentacija kože i dlake ovisi o prisutnosti melanocita, te njihovoj sposobnosti za melanogenezu i egzocitozu. Stoga su glavni razlozi za manjak ili izostanak pigmentacije nedostatak melanocita ili njihova neaktivnost. Takvi izostanci pigmentacije mogu biti regionalni ili generalizirani (SPONENBERG i ROTHSCCHILD, 2001.).

2.2.2. Osnovni pigmenti

Melanini su veliki polimeri sastavljeni od različitih količina tirozina i cisteina. Melanini se očituju kao 2 tipa: eumelanin i feomelanin. Eumelanin se uglavnom sastoji od tirozina, te je crne boje ili varijacija crne poput plavo-sive ili čokoladno smeđe boje. Feomelanin sadrži različite količine cisteina uz sami tirozin, te se uglavnom očituje kao crvenkasto smeđa ili žućkasta boja. Iako su melanociti sposobni proizvoditi oba pigmenta, ne mogu ih stvarati istovremeno. Proizvodnja eumelanina ovisna je o prisutnosti alfa melanocit stimulirajućeg hormona (engl. *Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone*, α MSH). Melanociti sadrže receptore za prihvaćanje tog hormona. Kada se α MSH veže za površinske receptore melanocita, kaskada događaja aktivira adenilat-ciklazu, što potiče melanocite na proizvodnju eumelanina. Kada spomenuti receptorni signal nedostaje, što može ovisiti o samom α MSH, odnosno o receptorima, dolazi do proizvodnje feomelanina (SPONENBERG i ROTHSCCHILD, 2001.).

Pojava bijele boje na krznu može upućivati na dva mehanizma. Bijela točkasta područja pojavljuju se na regijama gdje u koži ili dlačnim folikulima nedostaje melanocita. Takva pojava može biti rezultat više mehanizama: nepravilna diferencijacija melanoblasta, izostanak migracije melanocita u zahvaćena područja ili odumiranje melanocita. Drugi glavni mehanizam pojave bijele boje upućuje na samu djelotvornost melanocita, odnosno na sniženu učinkovitost. To su melanociti koji su prisutni u koži, ali nemaju sposobnost stvaranja ili izlučivanja melanina (SPONENBERG i ROTHSCCHILD, 2001.). Katkad, nedostatkom eumelanina mogu biti zahvaćeni i druga područja. Primjerice, nedostatak eumelanina u oku dovodi do pojave plavih očiju, dok nedostatak eumelanina u nosu dovodi do pojave ružičaste boje nosa (SAIF i sur., 2020.).

Melanini se formiraju iz tirozina i cisteina kroz proces katalize, a glavni enzim u ovom procesu je tirozinaza. Aktivnost tog enzima izravno je povezana sa sintezom melanina, kao i prisutnosti druga dva proteina: tirozinu srodan protein 1 (engl. *Tyrosinase-Related Protein 1*, TRP-1) i tirozinu srodan protein 2 (engl. *Tyrosinase-Related Protein 2*, TRP-2) (SPONENBERG i ROTHSCCHILD, 2001.). Slika 4 prikazuje biokemijski put sinteze melanina.



Slika 4. Sinteza melanina – biokemijski put (izvor: ROBINS, 1991.)

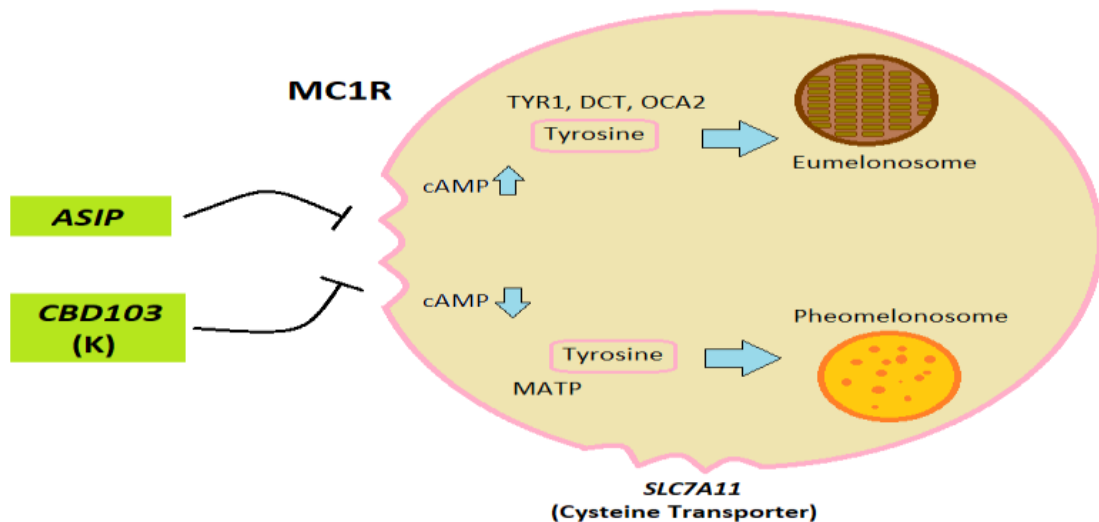
Kontrola funkcije melanocita je kompleksna, te se pod utjecajem mnoštva lokusa pojavljuju različite genetske varijante. Neki lokusi tako utječu na diferencijaciju stanica, ili na migraciju melanocita iz neuralne ploče. Drugi lokusi mogu utjecati na morfologiju melanocita ili njihovu sposobnost za izbacivanje melanosoma u dlaku i epidermis. Nadalje, lokusi mogu izravno utjecati na razne enzime i bjelančevine odgovorne za melanogenezu ili pak mogu utjecati na interakciju α MSH s melanocitima. Sve te interakcije igraju ulogu u završnom fenotipskom izražaju boje dlačnog pokrivača pasa (SPONENBERG i ROTHSCCHILD, 2001.).

2.2.3. Mehanizam izmjene pigmenata

Tri glavna gena igraju ključnu ulogu u sintezi eumelanina i feomelanina, a to su melanokortin 1 receptor (engl. *Melanocortin 1 Receptor*, MC1R), aguti-signalizirajući protein (engl. *agouti signaling protein*, ASIP) i pseći beta-defenzin 103 (engl. *Canine Beta-Defensin 103*, CBD103). Interakcija između ta tri gena određuje osnovnu boju dlačnog pokrivača psa kroz proces zvan promjena vrste pigmenta (engl. *pigment-type switching*) (BRANCALION i sur., 2021.).

Sinteza eumelanina i feomelanina regulirana je međustaničnim signalnim putem u dlačnom folikulu. MC1R se prezentira na površini melanocita te potiče sintezu eumelanina. Taj receptor regulira ASIP, koji inhibira signalni put MC1R-a, i tako promiče sintezu feomelanina. Mutacije ASIP ili MC1R gena dovode do promijenjene raspodjele eumelanina i feomelanina. Mutirani MC1R će rezultirati prekomjernom proizvodnjom eumelanina, dok će mutirani ASIP poticati prekomjernu proizvodnju feomelanina. Posljedično, ASIP ima dominantni žuti, odnosno crveni alel, uz recesivni crni alel, a MC1R ima dominantni crni alel (SAIF i sur., 2020.).

CBD103 luči bjelančevinu koja se kompetitivno veže na MC1R receptor, umjesto ASIP-a. Inhibicijom djelovanja ASIP bjelančevine, dolazi do poticanja sinteze eumelanina (BRANCALION i sur., 2021.). Slika 5 prikazuje sintezu eumelanina i feomelanina.



Slika 5. Sinteza eumelanina i feomelanina (izvor: SAIF i sur., 2020.)

2.2.4. Poznati lokusi koji određuju boju dlake pasa

Lokusi su specifično mjesto ili pozicija jednog gena na kromosomu. Kada govorimo o genetici nasljeđivanja boje dlake pasa, otkriven je velik broj različitih lokusa koji igraju ulogu u stvaranju specifičnih obrazaca i boja (Tablica 1). Interakcija gena različitih lokusa pridonosi pojavi varijacija u fenotipskoj ekspresiji. Na svakom lokusu razlikujemo više alela. Aleli su alternativne verzije gena, odnosno rezultat mutacije gena. Divlji tip (engl. *wild type*) je alel za koji se smatra da je bio izvorno prisutan za određeni gen ili onaj koji je većinom prisutan u prirodi. Svaka druga varijanta smatra se mutiranom.

Tablica 1. Prikaz poznatih lokusa koji određuju boju dlake pasa (prilagođeno prema SCHMUTZ i BERRYERE, 2007.)

Lokus	Aleli	Opis
A lokus (engl. <i>Agouti</i> = <i>Agouti Signaling Protein, ASIP</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • a^w • a^y • a^g • a^t • a^a 	<ul style="list-style-type: none"> • divlji tip (vučja siva) • krem do žuta s tamnim područjima (engl. <i>sable</i>) • siva • crno-preplanula (engl. <i>black and tan</i>) ili smeđa-preplanula (engl. <i>brown and tan</i>) • recesivna crna
B lokus (engl. <i>Brown</i> = <i>Tyrosinase Related Protein 1, TRP1</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • B • b 	<ul style="list-style-type: none"> • crni eumelanin • smeđi eumelanin
E lokus (engl. <i>Extension</i> = <i>Melanocortin Receptor 1, MC1R</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • E^E • E^e • E^M 	<ul style="list-style-type: none"> • može proizvoditi eumelanin • samo feomelanin • eumelaninska maska
K lokus (engl. <i>Dominant Black</i> = <i>Canine Beta Defensin, CBD103</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • k^B • k^{br} • k^y 	<ul style="list-style-type: none"> • čisti eumelanin • nepravilni obrazac miješanja feomalaninskih i eumelaninskih linija (engl. <i>brindle</i>) • recesivni (engl. <i>non-black</i>)
D lokus (engl. <i>Dilution</i> = <i>Melanophilin Gene, MLPH</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • D⁺ • d 	<ul style="list-style-type: none"> • bez razrijeđenja (divlji tip) • razrijeđenje boja (siva, plava)

I lokus (engl. <i>Intensity</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • In 	<ul style="list-style-type: none"> • razrijeđeni feomelanin
M lokus (engl. <i>Merle</i> = <i>Premelanosome Protein Gene, PMEL</i>) Oblici (derivati) M lokusa: <ul style="list-style-type: none"> • engl. <i>harlequin (H)</i> • engl. <i>tweed</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • M • m • H • h • nema predodređeni alel 	<ul style="list-style-type: none"> • bez boje • obojan • harlekin ako je M/m ili M/M • nije harlekin
S lokus (engl. <i>Spotting</i> = <i>Melanocyte Inducing Transcription Factor, MITF</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • s^w • s^p • sⁱ • S 	<ul style="list-style-type: none"> • bijeli • bijeli s obojenim područjima (engl. <i>piebald</i>) • bijela područja (engl. <i>Irish spotting</i>) • bez promjena osnovne boje
T lokus (engl. <i>Ticking and roan</i> = <i>Canine Usherin, USH2A</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • T • T_R • t 	<ul style="list-style-type: none"> • pjegava obojenja (engl. <i>ticked</i>) • splet bijelih i obojenih dlaka (engl. <i>roan</i>) • bez promjena

Uz navedene lokuse, moguće je očitovanje učinka i još nekih gena na boju dlake pasa, kao što su albino, gen za sivu boju, gen za bež krzno ili gen koji uzrokuje pojavu točaka kod dalmatinskih pasa (SPONENBERG i ROTHSCHILD, 2001.), kao i njihova međusobna interakcija.

2.2.4.1. A lokus (engl. *Agouti*)

A lokus je odgovoran za proizvodnju bjelančevina koje poništavaju djelovanje α MSH-a na melanocyte, a zovu se aguti signalizirajuće bjelančevine, ASIP. U regijama u kojima su prisutne sprječavaju vezanje α SMH za MC1R, što posljedično dovodi do proizvodnje feomelanina. Stoga, aleli na A lokusu koji uzrokuju stvaranje žuto-crvene boje dlake, imaju dominantno djelovanje (BANNASCH i sur., 2021.). A lokus je hipostatski u odnosu na E lokus, stoga će A lokus utjecati na boju krzna kod pasa samo kada je prisutan E^E ili E^m alel (BRANCALION i sur., 2021.). Geni A lokusa biti će izraženi jedino bez prisustva dominantnog K^B alela, koji djeluje inhibitorno na ASIP, te promovira proizvodnju eumelanina umjesto feomelanina. Slika 6 prikazuje uzorke koji nastaju pod utjecajem A lokusa, po redoslijedu dominacije.



Slika 6. Uzorci koji nastaju pod utjecajem ASIP gena (izvor: BANNASCH i sur., 2021.)

A^y alel, takozvani *sable*, prezentira se kao kombinacija feomelanina s eumelaninskim vrhovima dlake. Dakle, dlaka je primarno krem do žute boje, s tamnim vrhovima. Ti tamni vrhovi mogu biti prisutni na tijelu, a vrlo često se očituju na vrhovima ušiju. Takva kombinacija boja najčešće je prisutna kod njemačkih ovčara ili koli pasmina (Slika 7) (SPONENBERG i ROTHSCCHILD, 2001.).



Slika 7. Učinci A lokusa na boju dlake – njemački ovčar
(izvor: <https://vgl.ucdavis.edu/panel/german-shepherd-health-panel>)

A^t alel, odnosno *black and tan* ili *brown and tan* uzrokuje tipični fenotipski izražaj: eumelaninski obrazac na tijelu s prisutnim feomelaninskim regijama oko očiju, na stranama njuške, prsima, trbuhu, oko anusa i na nogama. Takav obrazac je tipičan za dobermane i rotvajlere (Slika 8) (SPONENBERG i ROTHSCCHILD, 2001.).



Slika 8. *Black and tan* uzorak na dobermanu (lijevo) i rotvajleru (desno)
(izvori: <https://www.gettyimages.com/photos/doberman-pinscher>;
<https://www.zooplus.ie/magazine/dog/dog-breeds/rottweiler>)

Aguti se smatra izvornom bojom pasa, a ujedno je i najčešća boja u sisavaca uzrokovana A lokusom, zbog toga što omogućava lakšu kamuflažu. Alel za takozvani divlji tip, A^w , vrlo

je sličan *sable* alelu, no više naginje stvaranju blijedog fenotipa s umjerenom do minimalnom ekspresijom feomelanina, ali s naglašenim eumelaninskim uzorkom. Neki autori takav fenotip nazivaju „sivim“ jer pripada divljem tipu kakav imaju sivi vukovi, a kojeg su naslijedili psi (LITTLE, 1957.). Taj alel je danas vrlo rijedak, a može se pojaviti kod pasmina poput malamuta, sibirskih haskija, borzoja ili njemačkih ovčara (SPONENBERG i ROTHSCHILD, 2001.). Slika 9 prikazuje usporedbu boje krzna sivog vuka i aljaškog malamuta.



Slika 9. Sivi vuk (lijevo) i aljaški malamut (desno)

(izvori: <https://en.wikipedia.org/wiki/Wolf>; <https://pixabay.com/photos/alaskan-malamute-dog-pet-animal-5600134/>)

Posljednji alel koji pripada A lokusu je A^a , koji daje recesivnu crnu boju krzna. Estetski se nimalo ne razlikuje od dominantno crnog. S obzirom da se radi o recesivnom genu, potrebno je da oba roditelja posjeduju barem jednu kopiju A^a alela da bi na potomku bio prisutan crni fenotip (Slika 10). Takav fenotip se rijetko ispoljava, a smatra se da je upravo taj alel odgovoran za pojavu crnog krzna kod njemačkog, šetlandskog i australskog ovčara (BRANCALION i sur., 2021.).



Slika 10. Australijski ovčar (lijevo) i njemački ovčar (desno)

(izvori: <https://www.australian-shepherd-lovers.com/australian-shepherd-photo-of-the-month-archive-01.html>; <https://wildearth.com/blogs/dog-knowledge/black-german-shepherd-breed-guide>)

2.2.4.2. E lokus (engl. *Extension*)

E lokus i A lokus predstavljaju osnovne gene koji određuju boju krzna. Na E lokusu dolazi do proizvodnje MC1R bjelančevine. Ta bjelančevina, potaknuta djelovanjem α MSH-a, mijenja aktivnost melanocita, te dolazi do izmjena u produkciji eumelanina i feomelanina. Kao što je već navedeno, vezanje α MSH za površinske receptore melanocita uzrokuje kaskadu događaja, te aktivaciju adenilat-ciklaze, što potiče melanocite na proizvodnju eumelanina. Kada spomenuti receptorni signal nedostaje dolazi do proizvodnje feomelanina. Prisustvo dominantnog alela, E^E , omogućuje aktivaciju adenilat ciklaze te tako izravno utječe na pojavu eumelaninskih fenotipa. S druge strane, kada je prisutan recesivni alel E^e , ne dolazi do odgovora na stimulaciju α MSH-a, te se nastavlja sinteza isključivo feomelanina.

Drugi dominantni alel na E lokusu, maska (E^M), rezultira tamnim, eumelaninskim nijansama na njušci, kao što je prikazano na Slici 11 (SPONENBERG i ROTHSCCHILD, 2001.).



Slika 11. Eumelaninska maska (izvori: <https://dogdiscoveries.com/glossary/dog-melanistic-mask>; <https://coatsandcolors.com/melanistic-masks-em/>)

U mnogih sisavaca, dominantni alel na MC1R odgovoran je za pojavu jednobojnog crnog pokrova. Kod pasa, prisustvo određenih alela igra ulogu u sposobnosti ili nesposobnosti stvaranja tamnog pigmenta. Zbog toga je za ekspresiju crnog krzna kod pasa uglavnom odgovoran K lokus, odnosno dominantni crni lokus. E lokus djeluje epistatski u odnosu na K lokus, što znači da K lokus može djelovati samo kada je prisutan dominantni alel na E lokusu, E^E ili E^M (BRANCALION i sur, 2021.).

2.2.4.3. K lokus (engl. *Dominant black*)

Crna boja krzna primarno je regulirana K lokusom, koji se naziva dominantni crni lokus, reguliran putem CBD103 gena. Na tom lokusu se također odvija već spomenuta promjena vrste pigmenta (engl. *pigment-type switching*). CBD103 zaslužan je za inhibiciju ASIP-a, čime promovira sintezu eumelanina. K lokus je hipostatski u odnosu na E lokus, stoga aleli K lokusa mogu utjecati na boju krzna samo u prisustvu E^E ili E^M alela.

K lokus karakteriziraju 3 alela: K^B , k^y i k^{br} . Dominantni alel, K^B , odgovoran je za ispoljavanje potpuno eumelaninske dlake (crna, smeđa, plava ili siva boja krzna).

Pojava tigrastog uzorka (engl. *brindle*), rezultat je djelovanja alela k^{br} (Slika 12). Takav uzorak prisutan je u mnogih pasmina, a očituje se nepravilnim izmjenama feomelaninskih i eumelaninskih crta u raznim nijansama (BRANCALION i sur., 2021.).



Slika 12. Tigrasti uzorak krzna

(izvor: <https://www.k9ofmine.com/brindle-dog-breeds/>)

Posljednji alel na ovom lokusu je recesivni *non-black* k^y alel, koji pripada skupini ancestralnih alela. Taj alel ne utječe na aktivnost ASIP ili MC1R gena, niti ne utječe na boju krzna.

Kako navode BRANCALION i sur. (2021.), gen CBD103 pripada skupini gena β -defenzini, koji imaju ulogu u imunom sustavu, tako što proizvode antimikrobne peptide koji štite epitel od patogena. Na temelju toga postoje indicije da postoji potencijalna veza između imunskog sustava i pigmentacije.

2.2.4.4. B lokus (engl. *Brown*)

Smeđim lokusom upravlja TRP-1 gen. Dominantni smeđi alel (B) predstavlja divlji tip, koji omogućava normalnu ekspresiju eumelanina, dok recesivni smeđi alel (b) smanjuje aktivnost TRP-1, a regije koje su eumelaninske zamjenjuju svoju crnu formu sa smeđom. Konačna boja se često naziva čokoladna. Takav recesivni tip se raširio među mnogim pasminama, a posebice lovačkim poput retrievera, španijela i pointera (Slika 13). Osim na boju dlake, smeđi lokus utječe i na boju kože i očiju, čineći ih svjetlijima (SPONENBERG i ROTHSCHILD, 2001.).



Slika 13. Smeđi fenotip kod retrievera (lijevo) i španijela (desno)
(izvori: <https://chocolatelabradorretriever.ca/>; <https://pixels.com/featured/7-chocolate-working-cocker-spaniel-puppy-mark-taylor.html?product=greeting-card>)

2.2.4.5. D lokus (engl. *Dilution*)

Diluirajući ili razrjeđujući lokus (D lokus) je pod kontrolom melanofilinskog gena (engl. *Melanophilin Gene*, MLPH). Melanofilin peptidni kompleksi igraju ključnu ulogu u proizvodnji pigmenta. Istraživanja provedena na miševima pokazala su da su melanofilinski peptidni kompleksi neophodni za vezanje melanosoma za citoskelet u melanocitima, stanicama odgovornim za proizvodnju pigmenta. Varijacije MLPH gena mogu poremetiti ovaj proces, što rezultira abnormalnom raspodjelom melanosoma u dlaci te pojavom diluirane, odnosno razrijeđene boje dlake (DRÖGEMÜLLER i sur., 2007.; BAUER i sur., 2018.; VAN BUREN i sur., 2020.).

Na D lokusu postoji dominantni D^+ alel, koji predstavlja divlji tip, te je karakteriziran crnom, ne razrijeđenom bojom, te recesivni d alel koji ima diluirajuće djelovanje. Razrijeđenje eumelanina dovodi do pojave sivo-plave boje krzna (Slika 14). Iako djelovanje recesivnog d alela na feomelanin nije toliko primjetno kao na eumelanin, poznato je da rezultira pojavom

svjetlijih crveno-krem tonova. Boja dlake biti će diluirana kod pojave recesivnog homozigota, d/d. Diluirajući alel može djelovati i na složenije fenotipove, razrjeđujući eumelaninsku masku od crne do sive, smeđu boju dlake do svijetlosmeđe ili tigrastu do svjetlijih tigrastih uzoraka. Osim na samu boje dlake, diluirajući alel također posvjetljuje i boju nosa, očiju i mekušići (BRANCALION i sur., 2021.).



Slika 14. Sivo-plava boja krzna kod stafordskog bulterijera (izvor: <https://www.pdsa.org.uk/pet-help-and-advice/looking-after-your-pet/puppies-dogs/medium-dogs/staffordshire-bull-terrier>)

2.2.4.6. I lokus (engl. *Intensity*)

Kod genetski crvenih (e/e) pasa, incidencija pojave uniformne bijele ili nijansi krem boje pripisuje se lokusu koji djeluje diluirajuće na feomelanin, a to je I lokus. Takva bijela boja se razlikuje od albinizma jer dolazi do pojave pigmentacije nosa, usana, očiju i mekušići (BRANCALION i sur., 2021.). HÉDAN i sur. (2019.) dokazali su da je takva pojava bijele boje prisutna kod određenih pasmina kao što su zapadnoškotski bijeli terijer (Slika 15), bišon i aljaški malamut.



Slika 15. Zapadnoškotski bijeli terijer (izvor: <https://www.zooplus.hr/magazin/psi/pasmine-pasa/zapadnoskotski-bijeli-terijer-wes>)

Zlatni retriveri i labrador retriveri feomelaninskog fenotipa uvijek imaju recesivni e/e genotip na MC1R-u. Kod ovih pasmina dolazi do varijacija u boji od zlatnožute do krem boje, ovisno o intenzitetu feomelanina, odnosno o diluirajućem učinku I lokusa (SCHMUTZ i BERRYERE, 2007.), prikazano na Slici 16.



Slika 16. Varijacije boje kod zlatnih retrivera (izvor: <https://goldenhearts.co/wp-content/uploads/2020/01/types-of-golden-retrievers-color.png>)

2.2.4.7. M lokus (engl. *Merle*) i njegovi oblici

Merle boja karakterizirana je šarenim uzorkom dlake s nepravilnim mrljama nepotpuno razrijeđenog eumelanina na normalno pigmentiranoj podlozi. Opseg razrijeđenosti eumelanina vrlo je varijabilan. S obzirom da je zahvaćen samo eumelanin, regije dlake obojene feomelaninom nisu razrijeđene merle fenotipom (BRANCALION i sur., 2021.). Posljedično

tome, psi crvene i žute boje pokazuju minimalne ili nikakve merle oznake (SCHMUTZ i BERRYERE, 2007.). Ovaj fenotip povezan je s razrijeđenjem boje jednog ili oba oka, koja poprimaju plavu boju, kao i s nizom slušnih i očnih abnormalnosti (HEDAN i sur., 2019.; SCHMUTZ i BERRYERE 2007.; KAELIN i sur., 2013.). Iz tog bi razloga trebalo uzeti u obzir dobrobit životinja kod razmnožavanja pasmina koje su predisponirane ovom fenotipu. Merle fenotipom najčešće su zahvaćene pasmine poput australskog ovčara (Slika 17), border kolija i jazavčara.



Slika 17. Australski ovčar merle fenotipa

(izvor: <https://www.zooplus.hr/magazin/psi/pasmine-pasa/australski-ovcar>)

Merle (M) lokus pod kontrolom je premelanosomskog proteinskog gena (engl. *Premelanosome Protein Gene*, PMEL). Općenito, karakteriziran je alelima M i m, gdje m predstavlja alel divljeg tipa za normalnu pigmentaciju, a M označava prisutnost merle varijante u bilo kojem obliku (BRANCALION i sur., 2021.). Tipični merle fenotip ispoljava se kod prisustva heterozigotnog genotipa (M/m), dok se homozigotni merle (M/M) psi nazivaju dupli merle. U većini pasmina, psi koji su homozigoti za merle alel mogu biti potpuno bijeli. Također, homozigotni genotip povećava rizik za pojavu već spomenutih zdravstvenih problema (BRANCALION i sur., 2021.).

2.2.4.7.1. Oblici merle lokusa: *harlequin* i *tweed*

Harlekin (engl. *harlequin*, H) je prva od dva oblika merle fenotipa. Kod takvih pasa, razrijeđene eumelaninske regije su potpuno bijele, za razliku od sivo-plave boje koja se pojavljuje kod klasičnog merle fenotipa, a područja nerazrijeđenog eumelanina ostaju crne (Slika 18). U odsutnosti merle gena, H lokus nema nikakav utjecaj na boju krzna (BRANCALION i sur., 2021.).



Slika 18. Njemačka doga harlekin fenotipa
(izvor: <https://vgl.ucdavis.edu/test/harlequin-pattern-great-danes>)

Drugi oblik naziva se tvid (engl. *tweed*). Kod navedenog uzorka, dolazi do pojave veće varijabilnosti u intenzitetu eumelaninskog pigmenta – od potpuno crne do potpuno razrijeđene nijanse. Pigmentacijske mrlje su oštrije ograničene nego kod klasičnog merle fenotipa, kod kojeg su vidljive nejednake i nepravilne mrlje (Slika 19) (BRANCALION i sur., 2021.).



Slika 19. *Tweed* uzorak dlake u pasa (izvor: BRANCALION i sur., 2021.)

2.2.4.8. S lokus (engl. *Spotting*)

Proliferacija, diferencijacija i migracija melanocita su ključni procesi u melanogenezi te su pod kontrolom raznih gena koji međusobno djeluju jedni na druge. Međudjelovanje tih gena može dovesti do poremetnje proizvodnje i distribucije melanina, što rezultira pojavom bijelih regija na dlaci (HÉDAN i sur., 2019.). Osim dlake, druga pigmentirana tkiva također mogu biti zahvaćena navedenim promjenama. Bijele oznake su prisutne kod mnogobrojnih fenotipova, a mogu varirati u velikoj mjeri, od malih bijelih točkica do gotovo potpuno ili potpuno depigmentirane dlake (BRANCALION i sur., 2021.).

Veliki broj takvih fenotipova karakteriziranih s raznim bijelim oznakama pripisani su S lokusu (engl. *spottung*), koji je pod kontrolom melanocit-inducirajućeg transkripcijskog faktora (engl. *Melanocyte Inducing Transcription Factor*, MITF). Smatra se da je MITF glavni gen za održavanje homeostaze melanocita te regulaciju, proliferaciju i diferencijaciju stanica podrijetlom iz neuralnog grebena poput melanocita, osteoklasta i masnih stanica. Varijacije u MITF-u su povezivane s bojom dlake kod mnogobrojnih vrsta, uključujući miševe, konje, krave, pse i ljude (BRANCALION i sur., 2021.).

S lokus karakteriziraju četiri alela: s^w , s^p , s^i i S. Dominanti alel S označava jednoličnu, odnosno uniformnu boju dlake koja ne sadrži bijele oznake. Psi koji su homozigoti za to svojstvo (S/S) ne sadrže bijele mrlja, već imaju jednoboju, ujednačenu dlaku. Irski uzorak

mrljanja (engl. *Irish spotting*), označen alelom s^i , karakterizirana je blagom do umjerenom depigmentacijom lica, prsa i trbuha, te su često zahvaćeni vrat i noge. Takav uzorak se ukorjenio kod nekih pasmina poput bernskog planinskog psa (Slika 20). Alel s^p predstavlja pojavu mrljavog fenotipa (engl. *piebald*). Takav fenotip opisan je kao pretežno bijele boje, s mjestimičnim obojenim mrljama, lokaliziranim najčešće na glavi, leđima i repu. Veličina, oblik i broj mrlja mogu značajno varirati. *Piebald* fenotip česta je pojava kod bigla i foks-terijera (Slika 20). Posljednji alel u ovoj skupini, s^w , uzrokuje pojavu ekstremno bijelog mrljanja, s izrazito bijelim fenotipom, kakav se pojavljuje kod boksera ili engleskog bull terijera (BRANCALION i sur., 2021.).



Slika 20. *Irish spotting* kod bernskog planinskog psa (lijevo), *piebald* uzorak kod bigla (desno) (izvori: <https://www.petside.com/bernese-mountain-dog/>; <https://en.wikipedia.org/wiki/Beagle>)

2.2.4.9. T lokus (engl. *Ticking and roan*)

Uzorci dlake nazvani točkanje (engl. *ticking*) i prošaranost (nazivan još i prosjed ili šareni uzorak, engl. *roan*) karakterizirani su pojavom pigmentirane dlake na mjestima koja bi inače bila jednolično obojena, odnosno potpuno bijela. Štenci s ovim fenotipom obično se rađaju s čistim, bijelim oznakama, koje poprimaju obojenja kroz nekoliko tjedana nakon poroda. *Ticking* se očituje pojavom sitnih pjegica, promjera 1-20 mm, te se skupljaju na nosu i donjim dijelovima nogu (Slika 21). *Roan* uzorak karakteriziran je kombinacijom isrepletanih bijelih i pigmentiranih dlaka koje uniformno pokrivaju izvorno bijela područja nastala pod utjecajem MITF gena (Slika 22) (BRANCALION i sur., 2021.).

Nedavne studije otkrile su da je za *ticking* i *roan* uzorak odgovoran pseći Usherin gen (engl. *Canine Usherin Gene*, USH2A). USH2A smješten je na bazalnoj membrani izvanstaničnog matriksa te se sastoji od nekoliko fibronektinskih motiva i pentaksin domene koja sadrži epidermalne faktore rasta (BRANCALION i sur., 2021.).

Aleli koji pripadaju T lokusu su T, T_R, i t, gdje T alel označava pojavu *ticking* uzorka, T_R alel pojavu *roan* uzorka, a kod t alela ne dolazi do ispoljavanja niti jednog od navedenih uzoraka (BRANCALION i sur., 2021.).



Slika 21. *Ticking* uzorak kod engleskog pointera (izvori: <https://www.dailypaws.com/dogs-puppies/dog-breeds/english-pointer>; <https://www.dogster.com/dog-breeds/english-pointer>)



Slika 22. *Roan* uzorak kod engleskog koker španijela (izvor: <https://www.bdws.co.uk/blue-roan-cocker-spaniel/>)

2.2.5. Specifičnosti pojave različite pigmentacije u pojedinih pasmina

Iako su poznati već mnogobrojni geni koji igraju ulogu u pigmentaciji i uzorku dlake i dalje postoje specifični obrasci pigmentacije koji nisu dovoljno istraženi. Primjerice, specifična točkasta područja vidljiva kod dalmatinskog psa dugo su bila pripisivana nekarakteriziranim varijantama *tickinga*, a neki stručnjaci su predložili i postojanje zasebnog F lokusa (engl. *Flecking loci*). BRANCALION i sur. (2021.) nedavnim su istraživanjima ustanovili da je pojava točaka u dalmatinskih pasa genetski srodnija *roan* uzorku. U provedenoj studiji, svi psi su identificirani kao homozigoti na mjestu koje se povezuje s *roan* fenotipom kod engleskih koker španijela, engleskih springer španijela, njemačkih kratkodlakih pointera i australskih ovčara.

Štenad dalmatinskih pasa rađa se potpuno bijela, a točkasta područja razvijaju se kroz nekoliko tjedana od poroda. Točke se obično pojavljuju po cijelom tijelu, no raspored i veličina točaka jedinstvena je za svaku životinju (Slika 23) (BRANCALION i sur., 2021.).

Iako je i dalje nepoznato što uzrokuje pojavu točkastog fenotipa dalmatinskih pasa, CARGILL i sur., (2005.) proveli su mikrosatelitsku analizu koja je pokazala povezanost TRP-1 gena. Rezultati provedene studije pokazali su da je produkt TRP-1 gena, marker FH2319, statistički značajno povezan s pojavom smeđo-crnih točkastih obojenja kod navedene pasmine.



Slika 23. Dalmatinski pas (izvor:

<https://prirodahrvatske.com/2020/08/29/dalmatinski-pas-crnobijeli-ljepotan/>)

2.2.6. Najznačajniji zdravstveni poremećaji povezani s pigmentacijom

S obzirom na porijeklo melanocita, genetske varijante koje utječu na njih također mogu utjecati na druge stanice koje nastaju iz neuralne ploče, uključujući endokrine, živčane i skeletne stanice. Melanocyte, osim u koži i dlaci, također možemo pronaći u oku i unutarnjem uhu, te sama melanogeneza nerijetko utječe na vid i sluh životinje. Posljedično, dolazi do pojave specifičnih fenotipa uz koje je prisutan poremećaj vida, sluha, razvojni poremećaj ili poremećaji neurološke funkcije. Zbog toga, danas se posebno ističe povezanost boje dlake s određenim poremećajima te utjecaj istoga na dobrobit životinja, posebno u kontekstu selektivnog uzgoja domaćih vrsta (BRANCALION i sur., 2021.).

U najznačajnije prateće zdravstvene poremećaje povezane s pigmentacijom ubrajaju se okulokutani albinizam, alopecija povezana s razrjeđenjem boje i anomalije povezane s merle fenotipom.

2.2.6.1. Okulokutani albinizam

Okulokutani albinizam označava skup poremećaja hipopigmentacije koji su karakterizirani nedostatkom pigmenta u kosi, očima i koži te su često povezani s očnim abnormalnostima i različitim stupnjevima oštećenja vida. Albinizam se razlikuje od leukizma, stanje kod kojeg do depigmentacije dolazi zbog defekta u razvoju ili migraciji prekursora stanica melanocita, što dovodi do nedostatka zrelih melanocita u tkivu.

Albino psi jednolično su bijele boje, dok su nos, koža, usne i mekušci roze boje. Kod pasa s „normalnom“ bijelom dlakom, koja nije povezana s albinizmom, nos, koža, usne i mekušci zadržavaju uobičajenu pigmentaciju, te ih tako razlikujemo od albino pasa.

Poznata su tri gena koja uzrokuju albinizam u sisavaca: tirozinaza (engl. *Tyrosinase*, TYR) gen, nosač otopljene tvari obitelji 45 član 2 (engl. *Solute Carrier Family 45 Member 2*, SLC45A2) gen i okulokutani albinizam tip 2 (engl. *Oculocutaneous Albinism Type 2*, OCA2) gen.

TYR gen kontrolira brojne lokuse uključene u pigmentaciji sisavaca. Peptid tirozinaza katalizira oksidaciju L-dihidroksifenilalanina (DOPA) u DOPA-kinon unutar melanosoma –

reakciju koja je ključna za proizvodnju eumelanina i feumelanina. Mutacije koje uzrokuju gubitak funkcije TYR gena kod mnogih sisavaca često rezultiraju potpunim albinizmom. Kompletni albinizam kod domaćih pasa, kao rezultat mutacije tirozinaze, još uvijek nije dokazan (BRANCALION i sur., 2021.).

WINKLER i sur. (2014.) prvi su identificirali SLC45A2 gen kao ključni faktor u boji dlake kod dobermana. Mutirana varijanta SLC45A2 gena uzrokuje pojavu svjetlo krem boje dlake, rozih šarenica, nosa i usana (Slika 24) (WINKLER i sur., 2014.). Klinički pregled zahvaćenih životinja otkrio je i visoku prevalenciju intraokularnih i periokularnih tvorbi te drugih abnormalnosti koje utječu na vid (BRANCALION i sur., 2021.). Dokazano je da SLC45A2 igra ulogu u patogenezi albinizma kod ljudi (SAIF i sur., 2020.).



Slika 24. Bijeli doberman pinč (izvor: <https://www.dobermanplanet.com/white-albino-doberman-pinscher/>)

Pseći okulokutani albinizam se nasljeđuje kao autosomalno recesivno svojstvo (BRANCALION i sur., 2021.).

2.2.6.2. Alopecija povezana s razrjeđenjem boje (engl. *Colour Dilution Alopecia, CDA*)

Psi homozigoti za 'd' alel na D lokusu predisponirani su za razvoj alopecije posredovane razrjeđenjem boje (engl. *Colour Dilution Alopecia, CDA*). CDA je upalna bolest kože karakterizirana progresivnim gubitkom dlake (Slika 25). U nekim slučajevima, česte su ponavljajuće bakterijske infekcije dlačnog folikula, odnosno folikulitis. Drugi prisutni simptomi su suha koža koja ima sklonost ljuskanju. Prvi znakovi gubitka dlake pojavljuju se od 6. do 12. mjeseca starosti, a moguće i kasnije. CDA se najčešće pojavljuje kod „plavih“ dobermana, ali i kod jazavčara, čau-čau-a, doga i talijanskih hrtova koji nose 'd' alel (MILLER, 1990.).



Slika 25. Alopecija povezana s D lokusom

(izvor: <https://laboklin.com/en/colour-dilution-alopecia-cda/>)

2.2.6.3. Anomalije povezane s merle fenotipom (engl. *Merle associated anomalies*)

Prethodno opisani merle fenotip povezuje se s raznim nasljednim, kongenitalnim okularnim, slušnim i razvojnim poremećajima. Iako prisutne i kod heterozigotnih (M/m) i homozigotnih (M/M) jedinki, ove anomalije češće se javljaju kod homozigota. Predisponirane pasmine uključuju australskog ovčara, border kolija, jazavčare i doge.

Najčešći oftalmološki poremećaji povezani s merle fenotipom su mikroftalmija, povišeni intraokularni tlak, kolobom oka i displazija retine. U nekim slučajevima, uz navedena

stanja javlja se i određeni stupanj boli, kao i poremećaj vida, a u težim slučajevima i sljepoća (BRANCALION i sur., 2021.).

Merle fenotip često se povezuje s gubitkom sluha, zbog nemogućnosti preživljavanja melanocita unutar pužnice uha (HÉDAN i sur., 2019.). Provedene su mnoge studije, a rezultati istih značajno su se razlikovali. U istraživanju koje su proveli SCHMUTZ i BERRYERE (2007.), kod svih M/M jedinki utvrđena je gluhoća, dok je u studiji koju su proveli REETZ i sur. (1977.) gluhoća utvrđena kod 54,6% homozigotnih jedinki te 36,8% heterozigotnih jedinki. STRAIN i sur. (2009) mjerili su prevalenciju gluhoće kod heterozigotnih i homozigotnih jedinki, a ukupno je sudjelovalo 153 pasa. Prevalencija unilateralne gluhoće u ukupnoj populaciji iznosila je 4,6%, kao i bilateralne gluhoće koja je također iznosila 4,6%. Kod heterozigotnih jedinki prevalencija unilateralne gluhoće iznosila je 2,7%, a bilateralne 0,9%. Unilateralna gluhoća utvrđena je kod 10% homozigotnih jedinki, dok je kod 15% utvrđena bilateralna gluhoća.

3. ZAKLJUČCI

Nasljeđivanje boje dlake kod pasa predstavlja kompleksno područje, jer ovo svojstvo kontrolira veliki broj gena koji međusobno djeluju jedan na drugoga, što predviđanje boje štenadi čini zahtjevnim. Pigment melanin nastaje iz melanocita kroz proces melanogeneze te se očituje kao eumelanin (tamne boje) i feomelanin (žuto-crvene nijanse), koji čine osnovu za ostale poznate uzorke. Ovisno o svojstvu dominacije, međusobnom epistatičkom i hipostatičkom djelovanju te pristunosti ili odsutnosti određenih alela, dolazi do stvaranja jednog od navedenih pigmenata, pri čemu različiti geni mogu dovesti do njihove izmjene.

Tri glavna gena igraju ključnu ulogu u izmjeni tipa pigmenta te njihova interakcija modulira sintezu eumelanina i feomelanina. To su MC1R gen (kontrolira E lokus, koji je odgovoran za proizvodnju eumelanina), ASIP (kontrolira A lokus te je odgovoran za proizvodnju feomelanina i feomelaninskih uzoraka) te CBD103 (kontrolira E lokus te također promovira sintezu eumelanina). Osnovne boje proširene su genima za razrjeđivanje boja, kao što je plava boja dlake i razne nijanse krem-narančaste, a također i genima za pojavu različitih točkastih ili višebojnih uzoraka.

S obzirom da melanociti nastaju iz neuralne ploče, kao i druge stanice poput živčanih, endokrinih i skeletnih, ustanovljena je uzročno-posljedična veza između određenih fenotipova i patoloških stanja sluha, vida te razvojnih abnormalnosti. Novija istraživanja i radovi stavljaju naglasak na dobrobit životinja kod pasmina koje su predisponirane određenim nasljednim poremećajima, u cilju stvaranja cjelovite genske sekvence koja bi olakšala razumijevanje ovog područja te omogućila smanjenje pojave bolesti u uzgojnom radu.

4. LITERATURA

- BANNASCH, D. L., C. B. KAELIN, A. LETKO, R. LOECHEL, P. HUG, V. JAGANNATHAN, J. HENKEL, P. ROOSJE, M. K. HYTÖNEN, H. LOHI, M. ARUMILLI, DOGA CONSORTIUM, K. M. MINOR, J. R. MICKELSON, C. DRÖGEMÜLLER, G. S. BARSH, T. LEEB (2021): Dog colour patterns explained by modular promoters of ancient canid origin. *Nat. Ecol. Evol.* 5, 1415 – 1423.
- BAUER, A., A. KEHL, V. JAGANNATHAN, T. LEEB (2018): A novel MLPH variant in dogs with coat colour dilution. *Anim. Genet.* 49, 94 - 97.
- BRANCALION, L., B. HAASE, C. M. WADE (2021): Canine Coat pigmentation genetics: a review. *Anim. Genet.* 53, 3 - 34.
- CARGILL, E. J., T. R. FAMULA, R. D. SCHNABEL, G. M. STRAIN, K. E. MURPHY (2005): The color of a Dalmatian's spots: Linkage evidence to support the TYRP1 gene. *BMC Vet Res.* 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1192828/pdf/1746-6148-1-1.pdf> (10.08.2024.)
- DRÖGEMÜLLER, C., U. PHILLIPP, B. HAASE, A. R. GÜNZEL-APEL, T. LEEB (2007): A noncoding melanophilin gene (MLPH) SNP at the splice donor of exon 1 represents a candidate casual mutation for coat color dilution in dogs. *J. Hered.* 98, 468 - 473.
- GAUTAM, A. (2018): Mendel's Laws. U: *Encyclopedia of Animal Cognition and Behaviour* (Vonk, J., T.K. Shcakelford, Ur.). Springer Publishing, New York City, SAD, str. 1-3.
- HÉDAN, B., E. CADIEU, N. BOTHEREL, C. DUFAURE DE CITRES, A. LETKO, M. RIMBAULT, C. DRÖGEMÜLLER, V. JAGANNATHAN, T. DERRIEN, S. SCHMUTZ, T. LEEB, C. ANDRÉ (2019): Identification of a Missense Variant in MFSD12 Involved in Dilution of Pheomelanin Leading to White or Cream Coat Color in Dogs. *Genes* 10, 386. <https://doi.org/10.3390/genes10050386> (14.08.2024.)
- ITO, S., K. WAKAMATSU (2003): Quantitative analysis of eumelanin and pheomelanin in humans, mice, and other animals: a comparative review. *Pigment Cell Res.* 16, 523 – 531.
- KAELIN, C. B., G. S. BARSH (2013): Genetics of Pigmentation in Dogs and Cats. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 1, 125 - 156.
- LITTLE, C. C. (1957): The Inheritance of Coat Color in Dogs. *Q. Rev. Biol.*, 33, 70 – 71.

- MILLER, W. H. Jr. (1990): Colour dilution alopecia in Doberman Pinschers with blue or fawn coat colours: a study on the incidence and histopathology of this disorder. *Vet. Dermatol.* 1, 113 - 122.
- MOREY, D. F. (1992): Size, shape and development in the evolution of the domestic dog. *J. Archaeol. Sci.* 19, 181 - 204.
- PAVLICA, M. (2012): Uvod u genetiku, Mendelovi zakoni, Modifikacije fenotipskih i genotipskih omjera. U: Mrežni udžbenik iz Genetike, <https://www.genetika.biol.pmf.hr/> (20.06.2024.)
- REETZ, I., M. STECKER, W. WEGNER (1977): Audiometric findings in dachshunds (merle gene carriers). *Dtsch Tierarztl. Wochenschr.* 84, 273 - 277.
- ROBINS, A. H. (1991): The biochemical and hormonal control of pigmentation. U: *Biological Perspective on Human Pigmentation* (Robins, A. H., Ur.). Cambridge University Press, Cambridge, UK, str. 25 - 41.
- SAIF, R., A. IFTEKHAR, F. ASIF, M. S. ALGHANEM (2020): Dog Coat Colour Genetics: A Review. *Adv. Life Sci.* 7, 215 - 224.
- SCHMUTZ, S. M., T. G. BERRYERE (2007): Genes affecting coat colour and pattern in domestic dogs: a review. *Anim. Genet.* 38, 539 - 549.
- SPONENBERG, D. P., M. F. ROTHSCHILD (2001): Genetics of coat colour and hair texture. U: *Genetics of the dog* (Ruvinsky, A., J. Sampson, Ur.). CABI Publishing, London, UK, str. 61 – 86.
- STRAIN, G. M., L. A. CLARK, J. M. WAHL, A. E. TURNER, K. E. MURPHY (2009): Prevalence of deafness in dogs heterozygous or homozygous for the merle allele. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 282 - 286.
- VAN BUREN, S. L., K. M. MINOR, R. A. GRAHN, J. R. MICKELSON, J. C. GRAHN, J. MALVICK, J. R. COLANGELO, E. MUELLER, P. KUEHNLEIN, A. KEHL (2020): A Third MLP variant causing coat color dilution in dogs. *Genes* 11, 639. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32531980/> (14.08.2024.)
- WAYNE, R. K., B. M. VON HOLDT (2012): Evolutionary genomics of dog domestication. *Mamm. Genome* 23, 3 - 18.

- WINKLER, P. A., K. R. GORNIK, D. T. RAMSEY, R. R. DUBIELZIG, P. J. VENTA, S. M. PETERSEN-JONES, J. T. BARTOE (2014): A partial gene deletion of SLC45A2 causes oculocutaneous albinism in Doberman pinscher dogs. PLoS One 9, e92127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3960214/pdf/pone.0092127.pdf> (12.08.2024.)
- WISE, J. A., R. ROUSH, S. FOWLER (2013): Patterns of inheritance. U: Concepts of Biology (Wise, J. A., R. Roush, S. Fowler, Ur), OpenStax College, Houston, SAD, str. 179 – 204.

5. SAŽETAK

OSNOVE NASLJEĐIVANJA BOJE DLAKE PASA

Lara Peleš

Čovjek je dugotrajnom i pažljivom selekcijom uzgojio pasmine kakve danas poznajemo. Poznavanje genetike postalo je izrazito bitno, posebno za uzgajivače, kako bi znali ustanoviti kombinacije potrebne za dobivanje željenih svojstava, odnosno kako bi minimalizirali nepoželjna svojstva. Boja dlake pasa oduvijek je bila zanimljivo područje, kao jedno od prvih vidljivih odlika životinje. Ljudi su počeli sve više cijeniti rijetke boje ili čak nove obrasce njihove pojave te nijanse kod određenih pasmina. Melanin je osnovni pigment, koji se očituje u 2 oblika: eumelanin i feomelanin. Eumelanin predstavlja tamnije tonove, dok je feomelanin žuto-crvene boje. Tri glavna gena kontroliraju izmjenu eumelanina i feomelanina, a to su ASIP, MC1R i CBD103, te njihova interakcija određuje osnovnu boju jedinke. Na osnovnu boju mogu djelovati i mnogobrojni drugi geni, kao što su gen za razrijeđenje boje ili geni koji uzrokuju pojavu specifičnih uzoraka. Utvrđena je uzročno-posljedična veza između pigmentacije i određenih patoloških stanja kao što su albinizam, alopecija posredovana razrjeđenjem i gluhoća kod životinja s merle uzorkom. Stoga novija istraživanja stavljaju naglasak na dobrobit životinja u cilju stvaranja cjelovite genske sekvence koja bi olakšala razumijevanje ovog područja te omogućila smanjenje pojave bolesti u uzgojnom radu.

Ključne riječi: pas, boja, pigmentacija, genetika, nasljeđivanje

6. SUMMARY

BASICS OF DOG COAT COLOUR INHERITANCE

Lara Peleš

Through long-term and careful selection, humans have bred the breeds we know today. Understanding genetics has become extremely important, especially for breeders, to determine the combinations needed to achieve desired traits and to minimize undesirable ones. The color of a dog's coat has always been an interesting area and one of the first visible characteristics of the animal. People have increasingly valued rare colors or even new patterns and shades for specific breeds. Coat color in dogs is a complex area involving many genes and their interactions. Melanin is the basic pigment and manifests in two forms: eumelanin and pheomelanin. Eumelanin represents darker tones, while pheomelanin is yellow-red in color. Three main genes control the exchange of eumelanin and pheomelanin: ASIP, MC1R, and CBD103, and their interaction determines the base color of the individual. Many other genes can also affect the base color, such as the gene for dilution or other genes that cause specific patterns. A causal relationship has been established between pigmentation and certain pathological conditions such as albinism, colour dilution alopecia, and deafness in animals with the merle pattern. Therefore, recent research emphasizes animal welfare with the aim of creating a complete genetic sequence that would facilitate understanding in this field and reduce the occurrence of diseases in breeding practices.

Keywords: dog, color, pigmentation, genetics, inheritance

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 16. rujna 1997. godine u Zagrebu. Maturirala sam u X. gimnaziji 2016. godine. Iste godine upisala sam Veterinarski fakultet. Tijekom studija, svoj interes sam usmjerila pretežno na farmakologiju te veterinarsku genetiku i embriologiju. Zadnjih nekoliko godina, uz studij sam počela raditi u grani farmakovigilancije, gdje sam stekla mnogo novog znanja i iskustva. Uspješno sam položila B2 first, poznat kao First Certificate in English (FCE) ispit, te dobila certifikat koji potvrđuje znanje B2 razine engleskog jezika na Cambridge University, UK, kojeg je održala organizacija Cambridge Assessment English.